



# Эффективность низких доз терлипрессина для профилактики интраоперационной кровопотери в акушерстве

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ<sup>1</sup>, А. В. РОСТОВЦЕВ<sup>2</sup>, Е. С. КОНОНОВА<sup>2</sup>, К. В. ПШЕНИСНОВ<sup>1</sup>, Т. И. АКИМЕНКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

<sup>2</sup>БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», г. Воронеж, РФ

РЕЗЮМЕ

Использование современных кровесберегающих технологий является одним из эффективных методов профилактики интраоперационных кровотечений в акушерской практике, однако эффекты терлипрессина при его местном применении для уменьшения объема кровопотери в настоящее время недостаточно изучены.

**Цель:** оценка эффективности местного профилактического применения низких доз терлипрессина для уменьшения объема интраоперационной кровопотери при кесаревом сечении.

**Материал и методы.** Обследовано 105 женщин, которым выполнили кесарево сечение в условиях спинальной анестезии. В зависимости от дозы введенного терлипрессина сформированы три группы: I группа ( $n = 35$ ) – 0,2 мг, II группа ( $n = 35$ ) – 0,4 мг, III группа ( $n = 35$ ) – контрольная. Объем кровопотери оценивали с помощью гравиметрического метода.

**Результаты.** В I группе объем кровопотери составил 6,9% от объема циркулирующей крови, во II – 7,7% и в III – 13,3%. Частота гемотрансфузий в I группе составила – 0%, во II – 2,9%, в III – 14,3%. Осложнений и побочных эффектов, связанных с использованием терлипрессина, не наблюдалось.

**Заключение.** Использование низких доз терлипрессина с профилактической целью обладает достаточно выраженным клиническим эффектом и не сопровождается развитием осложнений.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, кровопотеря, терлипрессин, акушерские кровотечения, профилактика

**Для цитирования:** Александрович Ю. С., Ростовцев А. В., Кононова Е. С., Пшенисннов К. В., Акименко Т. И. Эффективность низких доз терлипрессина для профилактики интраоперационной кровопотери в акушерстве // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 78-84. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-78-84

## Efficacy of low doses of terlipressin to prevent intra-operative blood loss in obstetrics

YU. S. ALEKSANDROVICH<sup>1</sup>, A. V. ROSTOVTSSEV<sup>2</sup>, E. S. KONONOVA<sup>2</sup>, K. V. PSHENISNOV<sup>1</sup>, T. I. AKIMENKO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Voronezh Regional Clinical Hospital no.1, Voronezh, Russia

ABSTRACT

The use of modern blood-saving technologies is one of the effective methods of preventing intra-operative bleeding in obstetric practice, however, the effect of local use of terlipressin to reduce blood loss is not sufficiently investigated.

**The objective:** to assess the efficacy of local preventive use of low doses of terlipressin to reduce of intra-operative blood loss in the cesarean section.

**Subjects and methods.** 105 women who underwent the cesarean section under spinal anesthesia were examined. They were divided into 3 groups depending on the administered dose of terlipressin: Group I ( $n = 35$ ) – 0.2 mg, Group II ( $n = 35$ ) – 0.4 mg, Group III ( $n = 35$ ) – control one. The swab-weighing method was used to assess blood loss.

**Results.** In Group I, the blood loss made 6.9% of the total blood volume, in Group II – 7.7%, and in Group III – 13.3%. The frequency of hemotransfusion in Group I was – 0%, in II – 2.9%, in III – 14.3%. No complications and side effects associated with terlipressin use were observed.

**Conclusion.** The use of low doses of terlipressin for prevention purposes has a sufficiently pronounced clinical effect and is not accompanied by any complications.

**Key words:** cesarean section, blood loss, terlipressin, obstetric bleeding, prevention

**For citations:** Aleksandrovich Yu. S., Rostovtsev A. V., Kononova E. S., Pshenisnov K. V., Akimenko T. I. Efficacy of low doses of terlipressin to prevent intra-operative blood loss in obstetrics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 78-84. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-78-84

Для корреспонденции:

Александрович Юрий Станиславович  
E-mail: jalex1963@mail.ru

Correspondence:

Yury S. Aleksandrovich  
Email: jalex1963@mail.ru

Острая кровопотеря во время родов является основной причиной материнской смертности и одной из наиболее актуальных проблем во многих странах мира [7]. Несмотря на то что в Российской Федерации отмечается стойкая тенденция к уменьшению числа случаев гибели женщин от акушерских кровотечений, они являются причиной летальных исходов в 25% случаев [2, 3, 7]. Это особенно справедливо при наличии факторов риска кровотечения: нарушения плацентации, крупный

плод, оперативное родоразрешение, полигидрамнион, многоплодная беременность и др. При этом предлежание плаценты остается одной из наиболее часто встречающихся причин кровотечений [3, 5].

Остаются дискуссионными вопросы прогнозирования и профилактики кровотечений при отсутствии факторов риска и патологических состояний, которые могут повлечь развитие критического состояния. В связи с широким внедрением в клиническую практику рестриктивной стратегии гемотранс-

фузий концепция кровесберегающих технологий является одной из терапевтических стратегий. Хорошо известно, что массивные гемотрансфузии сопряжены с высоким риском развития осложнений, значительными финансовыми затратами, а также трансфузионными реакциями и нежелательной иммуномодуляцией реципиента [5]. Таким образом, чрезвычайно важным является поиск новых и безопасных методик хирургической и фармакологической профилактики острой кровопотери, сохранения крови рожениц и родильниц.

В мировой акушерской практике с этой целью достаточно широко используется терлипрессин (N-триглицил-8-лизин-вазопрессин) – синтетический аналог гормона задней доли гипофиза вазопрессина. *In vivo* терлипрессин переходит в биологически активное вещество после отщепления глициновых остатков, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 120 мин, при этом период полувыведения составляет около 6 ч, что обеспечивает достаточно длительный терапевтический эффект. Действие терлипрессина реализуется за счет эффектов его активных метаболитов (лизин-вазопрессин) преимущественно на  $V_{1A}$  вазопрессиновых рецепторы, вызывая сужение артериол, вен, венул и стимуляцию сокращения миометрия, независимо от наличия беременности [12, 15, 19]. Следует отметить и то, что терлипрессин не оказывает выраженного антидиуретического действия, усиливает эффект окситоцина и карбетоцина. Кроме этого, при его использовании отсутствует существенное повышение концентрации лактата, что указывает на адекватный уровень оксигенации тканей, несмотря на вазоконстрикцию, вызванную препаратом, хотя ряд авторов описывают серьезные осложнения после системного введения лекарственного средства [20]. Высокое сродство к рецепторам типа  $V_1$ , расположенным в гладких мышцах кровеносных сосудов селезенки, почек, мочевого пузыря, адипоцитов, кожных покровов, обуславливает усиление спланхического кровотока, а также развитие осложнений. Известно, что при внутривенном введении возможны побочные проявления препарата: головная боль, боли в животе, повышение артериального давления (АД), брадикардия (особенно в сочетании с приемом  $\beta$ -блокаторов), сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, тахикардия, стенокардия, инфаркт миокарда. Также имеются данные о возможном развитии некроза кожи при его использовании. Вместе с тем высокая частота ос-

ложнений, обусловленных гемотрансфузиями, показатели смертности от кровотечений в акушерской практике диктуют необходимость дальнейшего изучения медикаментозной профилактики и лечения акушерских кровотечений. В то же время, принимая во внимание описанные неблагоприятные события и осложнения после внутривенного введения препарата, целесообразным представляется изучение местного использования терлипрессина, описанное ранее рядом авторов, с целью снижения риска возможного отрицательного системного влияния препарата [10, 15, 17, 20, 22, 26].

Цель исследования – оценка эффективности местного профилактического применения низких доз терлипрессина для уменьшения объема интраоперационной кровопотери при кесаревом сечении.

Материал и методы

В ретроспективно-проспективное исследование включено 105 женщин, находившихся в Перинатальном центре БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» в период с 07.02.2018 г. по 29.04.2019 г., которым выполнены плановые операции кесарева сечения по Пфанненштилю.

Результаты анализа антропометрических данных пациенток не выявили статистически значимой разницы между группами, возраст женщин также был сопоставим (табл. 1).

Учитывая, что ожирение может повышать риск интраоперационной кровопотери, женщины с прегравидарной избыточной массой тела из исследования были исключены [18]. У 17 (16,2%) пациенток масса тела была избыточной, однако статистически значимые различия между группами отсутствовали. Средний срок гестации составил 38 нед., оценка физического статуса по шкале ASA (American Association of Anaesthetists) – 3 балла, межгрупповые различия отсутствовали.

Показания к оперативному родоразрешению включали предлежание плаценты, многоплодную беременность, наличие миомы или рубца на матке и были определены на догоспитальном этапе. Показания к плановой операции кесарева сечения в настоящем исследовании соответствовали общемировым тенденциям [24].

Следует отметить, что увеличение частоты операций кесарева сечения по желанию пациенток во многих странах неминуемо приводит к увеличению риска патологической плацентации, перипартальной гистерэктомии и акушерских кровотечений

Таблица 1. Характеристики пациенток

Table 1. Description of the patients

| Показатели                | I группа, n = 35  | II группа, n = 35 | III группа, n = 35 | p     |
|---------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------|
| Возраст                   | 32 [30; 37]       | 33 [29; 36]       | 33 [30; 35]        | 0,078 |
| ИТМ до беременности       | 21,7 [20; 24]     | 22,5 [20,8; 27]   | 24,2 [21; 26]      | 0,12  |
| ИТМ во время беременности | 26,8 [24,6; 28,6] | 27,6 [25,5; 30,8] | 26 [24,7; 29]      | 0,097 |

в отдаленном периоде, в связи с чем операции по психосоциальным показаниям, в том числе по желанию пациенток, из настоящего исследования исключены [24].

Методом адаптивной рандомизации пациентки были распределены на три группы в зависимости от дозы терлипрессина: I ( $n = 35$ ) – 0,2 мг терлипрессина, II ( $n = 35$ ) – 0,4 мг, III ( $n = 35$ ) – группа сравнения (препарат не вводили). Терлипрессин вводили интраоперационно в место разреза на матке сразу после пересечения пуповины в разведении 0,9%-ным раствором натрия хлорида до общего объема 10 мл. Оперативные вмешательства выполнялись одной хирургической бригадой. Для оценки объема кровопотери использовали гравиметрический метод.

Всем пациенткам проводили спинальную анестезию (СА) в положении лежа на боку на уровне L<sub>II</sub>–L<sub>III</sub> или L<sub>III</sub>–L<sub>IV</sub> атравматичными иглами 25G со срезом карандашного типа путем введения 0,5%-ного раствора ропивакаина гидрохлорида.

С целью коррекции артериальной гипотензии внутривенно болюсно вводили раствор фенилэфрина в средней разовой дозе 35 (20–50) мкг, использовали поворот операционного стола влево на 30° [2]. Интраоперационный неинвазивный мониторинг гемодинамических параметров осуществляли с помощью монитора NISCOMO®. В процессе исследования оценивали сердечный выброс, общее периферическое сосудистое сопротивление, сердечный индекс, ударный объем, систолическое, диастолическое и среднее АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сатурацию гемоглобина кислородом. Электрокардиографию и мониторинг температуры тела осуществляли с использованием монитора Infinity Delta. Оценку параметров выполняли на IV этапах: перед началом операции, после выполнения анестезии, после введения терлипрессина и в конце операции.

Степень тяжести кровопотери определяли с помощью гравиметрического метода. Побочные эффекты и нежелательные реакции, обусловленные введением терлипрессина, оценивали по клиническим (осмотр, жалобы) и лабораторно-инструментальным признакам (ЭКГ, мониторинг АД, ЧСС).

Для оценки наличия системной гипоперфузии и гипоксии, обусловленных введением терлипрессина, исследовали концентрацию лактата в венозной крови.

Статистический анализ и обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для сравнения показателей между независимыми выборками использовали критерий Манна – Уитни. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Статистически значимым считали значение  $p$  менее 0,05.

## Результаты исследования

Показатели среднего АД и ЧСС во время операции были стабильными, статистически значимые различия между группами отсутствовали (табл. 2). Ни у кого из пациенток I и II групп побочных эффектов, местных и системных осложнений, описанных в инструкции к препарату и в доступной литературе, не зарегистрировано [4, 9, 21]. Лабораторные показатели пациенток в периоперационном периоде представлены в табл. 3, статистически значимые различия отсутствовали.

Выявлено, что объем интраоперационной кровопотери был минимальным в I группе 6,9% (6–8%), а максимальным в III – 13,3% (11,7–16,8%), при этом различия между группами были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ), как показано на рис. Обратило на себя внимание и то, что в I группе гемотрансфузии не проводили, в то время как во II и III группе они были необходимы в 2,9 и 14,3% случаев. Следует отметить эффективность местного применения терлипрессина в целях уменьшения интраоперационной кровопотери, описанную ранее в публикациях [1].

Концентрация лактата (табл. 4) не имела межгрупповых различий на всех этапах исследования, однако следует отметить, что у пациенток III группы в конце операции она была несколько выше показателей женщин из I и II групп, что, вероятнее всего, было связано с большим объемом кровопотери в этой группе. Гипонатриемии ни в одной из групп, где использовался терлипрессин, не выявлено.

**Таблица 2. Показатели частоты сердечных сокращений и артериального давления в интраоперационном периоде**

**Table 2. Heart rate and blood pressure parameters in the intra-operative period**

| Показатели, Ме [25%; 75%] |                     | I группа, $n = 35$ | II группа, $n = 35$ | III группа, $n = 35$ | $p$  |
|---------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|----------------------|------|
| ЧСС, ударов в минуту      | Исходно             | 80 [80; 90]        | 84 [80; 92]         | 84 [80; 90]          | 0,60 |
|                           | После СА            | 76 [58; 88]        | 62 [56; 84]         | 78 [58; 84]          | 0,12 |
|                           | После терлипрессина | 82 [80; 88]        | 86 [80; 96]         | 0                    | 0,43 |
|                           | Конец операции      | 82 [80; 86]        | 84 [80; 94]         | 84 [80; 93]          | 0,19 |
| АД среднее, мм рт. ст.    | Исходно             | 98,3 [93,3; 105]   | 98,3 [93,3; 106,7]  | 93,3 [93,3; 101,7]   | 0,99 |
|                           | После СА            | 73,3 [70; 85]      | 76,7 [73; 90]       | 76,7 [71,7; 90]      | 0,65 |
|                           | После терлипрессина | 85 [80; 93,3]      | 86,7 [80; 96,7]     | 0                    | 0,51 |
|                           | Конец операции      | 83,3 [76,7; 93,3]  | 86,7 [80; 93,3]     | 83,3 [76,7; 93,3]    | 0,21 |

Таблица 3. Лабораторные показатели пациенток

Table 3. Laboratory rates of the patients

| Показатели                           | I группа, n = 35  | II группа, n = 35 | III группа, n = 35 | p       |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------|
| Гемоглобин до операции               | 118 [108; 125]    | 114 [105; 125]    | 115 [108; 128]     | 0,99    |
| Гемоглобин через 24 ч после операции | 111 [102; 120]    | 113 [98; 124]     | 107 [98; 115]      | 0,21    |
| Эритроциты до операции               | 4,17 [3,9; 4,5]   | 3,92 [3,74; 4,18] | 3,86 [3,5; 4,24]   | 0,06    |
| Эритроциты через 24 ч после операции | 3,96 [3,64; 4,43] | 3,81 [3,54; 4,08] | 3,5 [3,18; 3,88]   | < 0,001 |
| Тромбоциты до операции               | 213 [169; 268]    | 229 [165; 291]    | 190 [148; 230]     | 0,19    |
| Тромбоциты через 24 ч после операции | 217 [187; 251]    | 207 [176; 251]    | 189 [146; 248]     | 0,36    |
| АЧТВ до операции                     | 33,1 [29,9; 36]   | 33,2 [28,7; 34,7] | 31,3 [27,8; 34,1]  | 0,28    |
| АЧТВ через 24 ч после операции       | 34 [30,4; 37]     | 36 [31; 39]       | 36,5 [34; 39]      | 0,16    |
| МНО до операции                      | 1,06 [1; 1,1]     | 1,05 [0,99; 1,12] | 1,07 [1; 1,14]     | 0,33    |
| МНО через 24 ч после операции        | 1,16 [1,06; 1,26] | 1,17 [1,06; 1,21] | 1,19 [1,14; 1,21]  | 0,27    |
| Фибриноген до операции               | 3,96 [3,3; 4,2]   | 4,2 [3,7; 4,6]    | 3,6 [3,1; 4,2]     | 0,002   |
| Фибриноген через 24 ч после операции | 3,96 [3,5; 4,4]   | 3,96 [3,5; 4,5]   | 3,3 [3,1; 3,96]    | 0,001   |

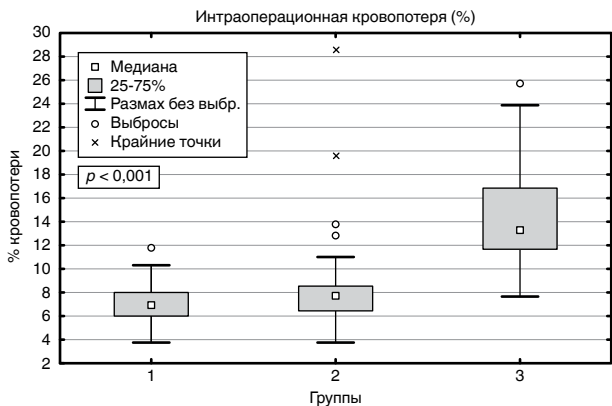


Рис. Интраоперационная кровопотеря

Fig. Intra-operative blood loss

Обсуждение

В исследовании оценены эффективность и безопасность применения низких доз (50% от рекомендуемой) местного внутриматочного применения терлипрессина с целью профилактики кровопотери при оперативном родоразрешении. Несмотря на то что имеются работы, описывающие негативное влияние препарата на гемодинамику в связи с вазоконстрикторным эффектом, нами подобных побочных эффектов не отмечено [13, 23]. Показатели частоты сердечных сокращений и АД как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах у всех

пациенток были стабильными. Данные физикального осмотра и лабораторного обследования также были без особенностей, нарушений ритма не зафиксировано. Отсутствие побочных эффектов терлипрессина, вероятнее всего, обусловлено местным применением препарата и отсутствием его системного влияния, что совпадает с результатами других исследований. J. Jelínek et al. (1997) отметили, что частота осложнений при местном использовании терлипрессина составляет 12,2% [16]. Это позволило и нам рекомендовать внутриматочное введение терлипрессина для уменьшения интраоперационной кровопотери [1]. Кроме того, ряд авторов описали локальное уменьшение кровотока при местном применении терлипрессина [8].

Заслуживают внимания и результаты проведенных нами лабораторных исследований в послеоперационном периоде. Так, после операции выявлена статистически значимая разница в количестве эритроцитов, что можно объяснить различной степенью интраоперационной кровопотери в группах. Более существенное снижение количества эритроцитов наблюдалось в группе, где терлипрессин не использовали. Отсутствие существенных сдвигов в показателях коагулограммы позволяет утверждать, что терлипрессин не оказывает значимого влияния на показатели гемостаза и не приводит к гиперкоагуляции, что представляется важным в отношении возможных тромботических осложнений у пациенток высокого риска.

Таблица 4. Показатели концентрации лактата и натрия

Table 4. Levels of lactate and sodium concentration

| Показатели      |                           | I группа, n = 35 | II группа, n = 35 | III группа, n = 35 | p    |
|-----------------|---------------------------|------------------|-------------------|--------------------|------|
| Лактат, ммоль/л | Исходно                   | 1,6 [1,1; 1,7]   | 1,4 [1,2; 1,8]    | 1,5 [1,4; 2,4]     | 0,31 |
|                 | Конец операции            | 2,8 [2,0; 3,2]   | 3,3 [2,4; 3,6]    | 4,3 [2,9; 4,9]     | 0,09 |
|                 | Через 24 ч после операции | 1,7 [1,1; 1,9]   | 1,8 [1,2; 1,9]    | 1,9 [1,4; 2,2]     | 0,07 |
| Натрий, ммоль/л | Исходно                   | 139 [133; 141]   | 134 [132; 139]    | 137 [133; 140]     | 0,27 |
|                 | Конец операции            | 144 [138; 146]   | 139 [136; 142]    | 139 [135; 144]     | 0,12 |
|                 | Через 24 ч после операции | 137 [134; 140]   | 135 [132; 139]    | 137 [135; 142]     | 0,34 |

Одним из осложнений терлипрессина является гипонатриемия [14, 25]. Частота данного осложнения невысока и, по данным разных авторов, не превышает 6%, однако отсутствие своевременной диагностики и коррекции данного электролитного нарушения может привести к тяжелым неврологическим осложнениям, вплоть до фатальных последствий [14, 25]. Полагают, что гипонатриемия при использовании терлипрессина обусловлена увеличением экскреции и уменьшением реабсорбции натрия на фоне повышения диуреза и улучшения системного кровоснабжения [14, 25]. Нами не обнаружено значительной гипонатриемии после использования терлипрессина, что, вероятнее всего, связано с отсутствием системных эффектов препарата и подтверждает безопасность его местного назначения. В конце операции концентрация натрия была несколько выше исходного уровня, что можно объяснить интраоперационной инфузионной терапией кристаллоидными растворами, содержащими натрий, однако статистически значимых различий между группами на всех этапах исследования не выявлено.

Известно, что побочные эффекты терлипрессина являются дозозависимыми, поэтому предпринята попытка сравнения клинической эффективности и безопасности двух доз. Анализируя объем кровопотери и потребность в гемотрансфузиях в исследуемых группах, можно утверждать, что уменьшение дозы на 50% от рекомендуемой производителем имеет сравнимую клиническую эффективность в сочетании с уменьшением риска развития побочных эффектов. Принимая во внимание результаты исследования концентрации лактата, следует отметить отсутствие статистически значимой разницы между группами до и после операции. Тем не менее его концентрация в I группе, где пациенткам вводили лишь 0,2 мг терлипрессина, оказалась ниже. В III группе, пациенткам которой терлипрессин не вводили, зарегистрирована самая высокая частота интраоперационных кровотечений, а концентрация лактата в конце операции – наибольшая по сравнению

с другими группами. Через сутки показатели лактата во всех группах вернулись к дооперационному уровню. Считается, что повышение уровня лактата указывает на метаболический дисбаланс гипоксического генеза и является предиктором неблагоприятного течения послеоперационного периода [6]. Учитывая, что корреляционная зависимость между гиперлактатемией и введением терлипрессина как в нашем исследовании, так и в работах других авторов отсутствует, можно предположить, что увеличение концентрации лактата в большей степени обусловлено объемом кровопотери [20].

Следует отметить и то, что мы применяли терлипрессин не с лечебной целью на фоне уже развившегося кровотечения, а для профилактики значительной интраоперационной кровопотери у пациенток высокой группы риска развития данного осложнения. Применение терлипрессина как компонента лечения гиповолемического шока на фоне развившегося кровотечения не является целью данной работы и подлежит дальнейшему исследованию. При этом следует помнить, что терлипрессин не является панацеей и не заменяет мероприятий по коррекции дефицита объема циркулирующей крови при акушерском кровотечении.

## Выводы

1. Местное применение терлипрессина при операциях кесарева сечения снижает объем интраоперационной кровопотери и уменьшает частоту трансфузий препаратов крови.
2. Эффекты терлипрессина при местном применении с профилактической целью являются дозозависимыми, что подтверждается отсутствием статистически значимой разницы в объеме интраоперационной кровопотери при его назначении в дозе 0,2 и 0,4 мг.
3. Низкая доза терлипрессина 0,2 мг может быть использована для профилактического применения при операциях кесарева сечения у пациенток с высоким риском кровопотери в рутинной практике.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Ростовцев А. В., Кононова Е. С. и др. Применение терлипрессина с целью уменьшения кровопотери при кесаревом сечении // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 6. – С. 20-27.
2. Куликов А. В., Шифман Е. М. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии: Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Издание третье, дополненное и переработанное / Под ред. А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. – М.: Медицина, 2018. – 824 с.
3. Оленев А. С. Мировые концептуальные подходы к снижению материнской смертности // Вестник акушерской анестезиологии. – 2019. – Т. 5, № 19. – С. 4-18.
4. Официальная инструкция «Реместип», Ferring-Leciva. – URL: [medi.ru/instrukciya/remestip\\_10395](http://medi.ru/instrukciya/remestip_10395).

## REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Rostovtsev A.V., Kononova E.S. et al. Using terlipressin aimed to reduce blood loss in the cesarean section. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 6, pp. 20-27. (In Russ.)
2. Kulikov A.V., Shifman E.M. *Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya*. [Anesthesia and intensive care in obstetrics and gynecology. Clinical guidelines. Treatment protocol.] 3rd ed., suppl. and revised, Kulikov A.V., Shifman E.M., eds., Moscow, Meditsina Publ., 2018, 824 p.
3. Olenov A.S. World conceptual approaches to reduce maternal mortality. *Vestnik Akusherskoy Anesteziologii*, 2019, vol. 5, no. 19, pp. 4-18. (In Russ.)
4. Instruction of use for Remestip, Ferring-Leciva. (In Russ.) Available at: [medi.ru/instrukciya/remestip\\_10395](http://medi.ru/instrukciya/remestip_10395).

5. Рязанова О. В., Александрович Ю. С., Шифман Е. М. и др. Современные аспекты терапии маточных кровотечений при предлежании плаценты // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 30. – С. 117–127.
6. Чеграина Л. В., Рыбка М. М. Взаимосвязь повышения послеоперационного уровня тропонина Т и лактата с развитием осложнений у больных, оперированных с применением искусственного кровообращения // Клиническая физиология кровообращения. – 2015. – Т. 1. – С. 42–48.
7. Шифман Е. М., Куликов А. В., Проценко Д. Н. и др. Анестезия и интенсивная терапия при массивной кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации (Протоколы лечения) // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 81–100.
8. Bende M., Pipkorn U. Topical terlipressin (Glypressin) gel reduces nasal mucosal blood flow but leaves ongoing nose-bleeding unaffected // Acta Otolaryngol. – 1990. – Vol. 110, № 1–2. – P. 124–127.
9. Chiang C. W., Lin Y. J., Huang Y. B. Terlipressin-induced peripheral cyanosis in a patient with liver cirrhosis and hepatorenal syndrome // Am. J. Case Rep. – 2019. – Vol. 20. – P. 5–9.
10. Dimitrov A. The use of the vasoconstrictor hemostatic Remestyp in surgical obstetrics // Akush Ginekol (Sofia). – 1999. – Vol. 38, № 3. – P. 58–60.
11. Goodnough L. T., Shander A. Patient blood management // Anesthesiology. – 2012. – Vol. 116, № 6. – P. 1367–1376.
12. Herrera I., Leiva-Salinas M., Palazón J. M. et al. Extensive cutaneous necrosis due to terlipressin use // Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 38, № 1. – P. 12–13.
13. Huang L., Zhang S., Chang W. et al. Terlipressin for the treatment of septic shock in adults: a systematic review and meta-analysis // BMC Anesthesiol. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 58.
14. Huang Y., Wang M., Wang J. Hyponatraemia induced by terlipressin: a case report and literature review // J. Clin. Pharm. Ther. – 2015. – Vol. 40, № 6. – P. 626–628.
15. Iglesias J. E., Badía A. E., Bernad C. B. et al. Cutaneous necrosis secondary to terlipressin therapy. A rare but serious side effect. Case report and literature review // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2017. – Vol. 109, № 5. – P. 380–382.
16. Jelínek J., Huvar I., Roztocil A. et al. Hemostasis using vasopressin analogs during conization of the uterine cervix and minor vaginal operations // Ceska Gynkol. – 1997. – Vol. 62, № 3. – P. 142–144.
17. Landström G., Wallin A., Lundmark K. et al. The action of vasoconstrictive agents on human tubal arteries // Hum Reprod. – 1999. – Vol. 14, № 1. – P. 151–155.
18. Liu L., Wang H., Zhang Y. et al. Effect of pregravid obesity on perinatal outcomes in singleton pregnancies following in vitro fertilization and the weight-loss goals to reduce the risks of poor pregnancy outcomes: A retrospective cohort study // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 2. – P. e0227766.
19. Lu Y. Y., Wei K. C., Wu C. S. Terlipressin-induced extensive skin necrosis: a case report and published work review // J. Dermatol. – 2012. – Vol. 39, № 10. – P. 866–868.
20. Mukhtar A., Salah M., Aboulfetouh F. et al. The use of terlipressin during living donor liver transplantation: effects on systemic and splanchnic hemodynamics and renal function // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39, № 6. – P. 1329–1334.
21. Reddy M. S., Kaliamoorthy I., Rajakumar A. et al. Double-blind randomized controlled trial of the routine perioperative use of terlipressin in adult living donor liver transplantation // Liver Transpl. – 2017. – Vol. 23, № 8. – P. 1007–1014.
22. Rundqvist E., Allen D., Larsson G. Comparison between lysine vasopressin and a long-acting analogue (N alpha-triglycyl-lysine vasopressin) used as local hemostatic agents for conization // Acta Obstet Gynecol Scand. – 1988. – Vol. 67, № 4. – P. 301–305.
23. Schultz J., Andersen A., Lyhne M. D. et al. Terlipressin increases systemic and lowers pulmonary arterial pressure in experimental acute pulmonary embolism // Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 48, № 4. – P. e308–e315.
24. Silva C. P., Hansson B. M., Vladic S. Y. Indications for increase in caesarean delivery // Reprod Health. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 72.
25. Šíma M., Pokorný M., Paďour F. et al. Terlipressin induced severe hyponatremia // Prague Med Rep. – 2016. – Vol. 117, № 1. – P. 68–72.
26. Xu X., Lin S., Yang Y., et al. Development of hyponatremia after terlipressin in cirrhotic patients with acute gastrointestinal bleeding: a retrospective multicenter observational study // Expert Opin Drug Saf. – 2020. – Vol. 26. – P. 1–7.
5. Ryazanova O.V., Aleksandrovich Yu.S., Shifman E.M. et al. Current aspects of uterine bleeding management in placental presentation. *Pediatr*, 2016, vol. 7, no. 30, pp. 117–127. (In Russ.)
6. Chegrina L.V., Rybka M.M. The correlation between the increase in the post-operative level of troponin T and lactate with the development of complications in patients operated under cardiopulmonary bypass. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrascheniya*, 2015, vol. 1, pp. 42–48. (In Russ.)
7. Shifman E.M., Kulikov A.V., Protsenko D.N. et al. Anesthesia and intensive care in mass blood loss in obstetrics. Clinical guidelines (treatment protocols). *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2018, vol. 17, no. 3, pp. 81–100. (In Russ.)
8. Bende M., Pipkorn U. Topical terlipressin (Glypressin) gel reduces nasal mucosal blood flow but leaves ongoing nose-bleeding unaffected. *Acta Otolaryngol.*, 1990, vol. 110, no. 1–2, pp. 124–127.
9. Chiang C.W., Lin Y.J., Huang Y.B. Terlipressin-induced peripheral cyanosis in a patient with liver cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Am. J. Case Rep.*, 2019, vol. 20, pp. 5–9.
10. Dimitrov A. The use of the vasoconstrictor hemostatic Remestyp in surgical obstetrics. *Akush Ginekol (Sofia)*, 1999, vol. 38, no. 3, pp. 58–60.
11. Goodnough L.T., Shander A. Patient blood management. *Anesthesiology*, 2012, vol. 116, no. 6, pp. 1367–1376.
12. Herrera I., Leiva-Salinas M., Palazón J.M. et al. Extensive cutaneous necrosis due to terlipressin use. *Gastroenterol Hepatol.*, 2015, vol. 38, no. 1, pp. 12–13.
13. Huang L., Zhang S., Chang W. et al. Terlipressin for the treatment of septic shock in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 58.
14. Huang Y., Wang M., Wang J. Hyponatraemia induced by terlipressin: a case report and literature review. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2015, vol. 40, no. 6, pp. 626–628.
15. Iglesias J.E., Badía A.E., Bernad C.B. et al. Cutaneous necrosis secondary to terlipressin therapy. A rare but serious side effect. Case report and literature review. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2017, vol. 109, no. 5, pp. 380–382.
16. Jelínek J., Huvar I., Roztocil A. et al. Hemostasis using vasopressin analogs during conization of the uterine cervix and minor vaginal operations. *Ceska Gynkol.*, 1997, vol. 62, no. 3, pp. 142–144.
17. Landström G., Wallin A., Lundmark K. et al. The action of vasoconstrictive agents on human tubal arteries. *Hum Reprod.*, 1999, vol. 14, no. 1, pp. 151–155.
18. Liu L., Wang H., Zhang Y. et al. Effect of pregravid obesity on perinatal outcomes in singleton pregnancies following in vitro fertilization and the weight-loss goals to reduce the risks of poor pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 2, pp. e0227766.
19. Lu Y.Y., Wei K.C., Wu C.S. Terlipressin-induced extensive skin necrosis: a case report and published work review. *J. Dermatol.*, 2012, vol. 39, no. 10, pp. 866–868.
20. Mukhtar A., Salah M., Aboulfetouh F. et al. The use of terlipressin during living donor liver transplantation: effects on systemic and splanchnic hemodynamics and renal function. *Crit. Care Med.*, 2011, vol. 39, no. 6, pp. 1329–1334.
21. Reddy M.S., Kaliamoorthy I., Rajakumar A. et al. Double-blind randomized controlled trial of the routine perioperative use of terlipressin in adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2017, vol. 23, no. 8, pp. 1007–1014.
22. Rundqvist E., Allen D., Larsson G. Comparison between lysine vasopressin and a long-acting analogue (N alpha-triglycyl-lysine vasopressin) used as local hemostatic agents for conization. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 1988, vol. 67, no. 4, pp. 301–305.
23. Schultz J., Andersen A., Lyhne M.D. et al. Terlipressin increases systemic and lowers pulmonary arterial pressure in experimental acute pulmonary embolism. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 4, pp. e308–e315.
24. Silva C.P., Hansson B.M., Vladic S.Y. Indications for increase in caesarean delivery. *Reprod. Health.*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 72.
25. Šíma M., Pokorný M., Paďour F. et al. Terlipressin induced severe hyponatremia. *Prague Med. Rep.*, 2016, vol. 117, no. 1, pp. 68–72.
26. Xu X., Lin S., Yang Y., et al. Development of hyponatremia after terlipressin in cirrhotic patients with acute gastrointestinal bleeding: a retrospective multicenter observational study. *Expert Opin Drug Saf.*, 2020, vol. 26, pp. 1–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2А.

**Александрович Юрий Станиславович**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО.  
E-mail: Jalex1963@mail.ru

**Пшениснов Константин Викторович**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии.  
E-mail: Psh\_k@mail.ru

**Акименко Татьяна Игоревна**

ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО.  
E-mail: t.akimenko2010@yandex.ru

БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Перинатальный центр, 394096, г. Воронеж, Московский проспект, д. 151.

**Ростовцев Андрей Викторович**

заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 5, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог по профилю «Акушерство и гинекология» Воронежской области.

**Кононова Елена Сергеевна**

врач отделения анестезиологии-реанимации № 5.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2A, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100.

**Yury S. Aleksandrovich**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Professional Development Unit.  
Email: Jalex1963@mail.ru

**Konstantin V. Pshenisnov**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department.  
Email: Psh\_k@mail.ru

**Tatiana I. Akimenko**

Assistant of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Professional Development Unit.  
Email: t.akimenko2010@yandex.ru

Voronezh Regional Clinical Hospital no.1, Perinatal Center, 151, Moskovsky Ave., Voronezh, 394096..

**Andrey V. Rostovtsev**

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 5, Chief Visiting Anesthesiologist and Emergency Physician Specializing in Obstetrics and Gynecology in Voronezh Region.

**Elena S. Kononova**

Doctor of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 5.