

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ОКСИТОЦИН–МЭЗ

Регистрационный номер: P N000370/01

Торговое наименование: Окситоцин-МЭЗ

Международное непатентованное наименование: окситоцин

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Состав

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество:

окситоцин (окситоцин синтетический) – 5 МЕ

Вспомогательные вещества:

хлоробутанола гемигидрат (хлоробутанолгидрат), эквивалентный 5,00 мг хлоробутанола, уксусная кислота – до pH 3,0-4,5, вода для инъекций – до 1 мл

Описание:

Прозрачная бесцветная жидкость с запахом хлоробутанолгидрата.

Фармакотерапевтическая группа: родовой деятельности стимулятор – препарат окситоцина.

Код АТХ: H01BB02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гормональное средство. Синтетический полипептидный аналог гормона задней доли гипофиза. Обладает утеротонизирующим, стимулирующим родовую деятельность и лактотропным действием. Оказывает стимулирующее действие на миометрий (особенно в конце беременности, в течение родовой деятельности и непосредственно во время родоразрешения).

Под влиянием окситоцина увеличивается проницаемость мембран для ионов кальция (Ca^{2+}), снижается потенциал покоя и повышается их возбудимость (уменьшение мембранного потенциала приводит к повышению частоты, интенсивности и продолжительности сокращений).

В малых дозах окситоцин увеличивает частоту и амплитуду сокращений матки, в больших дозах или при повторном введении способствует повышению тонуса матки, учащению и усилению ее сокращений (вплоть до тетанических).

Окситоцин стимулирует секрецию грудного молока, усиливая выработку пролактина передней долей гипофиза. Сокращает миоэпителиальные клетки вокруг альвеол молочной железы, стимулирует поступление молока в крупные протоки или синусы, способствуя усилению отделения молока.

Практически лишен вазоконстрикторного и антидиуретического действия (только в высоких дозах), не вызывает сокращения мышц мочевого пузыря и кишечника.

При внутримышечном введении эффект наступает через 1-2 минуты и длится 20-30 минут; при внутривенном введении эффект наступает через 0,5-1 минуту.

Фармакокинетика

Распределение

Связь с белками плазмы – низкая (30 %). Подобно вазопрессину окситоцин распределяется по всему внеклеточному пространству. При в/в введении действие окситоцина на матку проявляется почти мгновенно и продолжается в течение 1 часа. При в/м введении миотоническое действие окситоцина наступает в первые 3-7 минут и длится в течение 2-3 часов. Небольшое количество окситоцина проникает через плаценту в систему кровообращения плода.

Метаболизм и выведение

Большая часть препарата быстро метаболизируется в печени и почках. В процессе ферментативного гидролиза окситоцин инактивируется, прежде всего, под действием тканевой окситокиназы, концентрация которой в плазме, органах-мишенях, плаценте увеличивается в период беременности. Выводится, в основном, почками в неизменном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1-6 минут (уменьшается на поздних сроках беременности и в период лактации).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции почек

Исследования фармакокинетики окситоцина у пациенток с почечной недостаточностью не проводились. Однако, учитывая выведение окситоцина почками и антидиуретическое действие, возможна его кумуляция с усилением и увеличением длительности действия.

Нарушение функции печени

Исследования фармакокинетики окситоцина у пациенток с печеночной недостаточностью не проводились. Однако, изменение фармакокинетики окситоцина у пациенток с

нарушением функции печени маловероятно, т.к. во время беременности концентрация окситокиназы, метаболизирующей окситоцин, значительно увеличивается в других органах и тканях (в том числе и в плаценте). Поэтому нарушение функции печени не может привести к существенным изменениям метаболического клиренса окситоцина.

Показания к применению

Окситоцин показан для индукции и стимуляции сократительной деятельности матки.

Для индукции родовой деятельности по медицинским показаниям (в случае переношенной беременности, преждевременного разрыва плодных оболочек, необходимости досрочного родоразрешения в связи с гестозом II половины беременности, резус-конфликтом, сахарным диабетом, внутриутробной гибелью плода) *и стимуляции родовой деятельности* (при первичной или вторичной слабости родовой деятельности, тазовом предлежании плода).

Для профилактики и лечения гипотонического маточного кровотечения после медицинского или самопроизвольного аборта в I триместре беременности или прерывания беременности во II триместре.

Профилактика и лечение послеродового гипотонического/атонического маточного кровотечения, в том числе после оперативного родоразрешения путем кесарева сечения (после извлечения плода и удаления последа).

Профилактика и лечение субинволюции матки в послеродовом периоде.

Противопоказания

- гиперчувствительность к окситоцину или любому из вспомогательных веществ препарата;
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания;
- хроническая почечная недостаточность;
- несоответствие размеров таза матери и плода (анатомически или клинически узкий таз);
- риск разрыва матки вследствие ее перерастяжения при многоводии, многоплодной беременности, у многорожавших женщин (более 4-х родов в анамнезе), особенно возрастных;
- угрожающий разрыв матки;
- наличие рубцов после перенесенного кесарева сечения или других операций на матке;
- гипертонус матки (возникший не в ходе родов), склонность к тетаническим сокращениям матки;

- преждевременная отслойка плаценты, частичное предлежание плаценты или предлежание сосудов (Vasa previa);
- предлежание или выпадение петель пуповины;
- незрелая шейка матки;
- маточный сепсис;
- инвазивная карцинома шейки матки;
- тяжелые гестозы второй половины беременности (преэклампсия, эклампсия);
- преждевременные роды;
- поперечное или косое положение плода, лицевое предлежание плода;
- острая гипоксия плода, признаки дистресса плода.

Препарат не должен вводиться в течение 6 часов после интравагинального введения простагландинов.

Длительное введение препарата противопоказано при инертной к введению окситоцина матке.

С осторожностью

- женщины в возрасте старше 35 лет;
- гестозы второй половины беременности (за исключением преэклампсии и эклампсии);
- введение препарата пациенткам, получающим гипотензивные препараты и препараты, вызывающие удлинение интервала QT;
- на фоне применения ингаляционных анестетиков (циклопропана, галотана, севофлурана, десфлурана), симпатомиметиков и вазоконстрикторов;
- одновременное применение с препаратами метилэргометрина.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Учитывая большой опыт применения, химическую структуру и фармакологические свойства препарата, при его назначении по показаниям (с целью индукции или усиления родовой деятельности) не ожидается риска формирования пороков развития плода. В первом триместре беременности окситоцин применяют только при самопроизвольном или искусственном аборте.

Грудное вскармливание

В небольших количествах проникает в грудное молоко.

Неблагоприятного влияния окситоцина на организм новорожденного не ожидается, так как окситоцин быстро инактивируется в желудочно-кишечном тракте ребенка.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Разовая доза для внутримышечного (в/м) введения в зависимости от клинической ситуации может варьировать в диапазоне от 2 до 10 МЕ (от 0,4 мл до 2 мл); для внутривенного (в/в) введения – обычно составляет 5-10 МЕ (1-2 мл).

Для индукции и стимуляции родовой деятельности по медицинским показаниям Окситоцин вводится только в виде внутривенной капельной инфузии.

Введение окситоцина противопоказано в течение первых 6 часов после применения интравaginaльных форм простагландинов. Для в/в инфузии 5 МЕ окситоцина (1 мл) разводят в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы (глюкозы). Для равномерного перемешивания флакон с окситоцином следует несколько раз перевернуть перед началом инфузии. Введение препарата начинают с 5-8 капель в минуту в течение не менее 20 минут, с последующим увеличением скорости инфузии в зависимости от характера родовой деятельности не более чем на 2-4 капли в минуту. Рекомендуемая максимальная скорость инфузии составляет не более 40 капель в минуту (0,02 МЕ/мин или 2 мл/мин). Необходим тщательный контроль за частотой, силой и продолжительностью маточных сокращений, и частотой сердечных сокращений (ЧСС) плода до достижения регулярной родовой деятельности (3-4 сокращения мышц матки в течение 10 минут, между схватками матка должна расслабляться). После достижения адекватного уровня активности маточных сокращений скорость инфузии может быть уменьшена. При появлении гипертонических сокращений мышц матки и/или развитии дистресса плода введение окситоцина необходимо немедленно прекратить. В исключительных случаях при необходимости введения более высоких доз окситоцина (меньшей чувствительности матки к окситоцину при внутриутробной гибели плода или индукции родов на более раннем сроке беременности) целесообразно введение окситоцина в дозе 10 МЕ (2 мл) в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы (глюкозы). Во время инфузии необходимо осуществлять постоянный контроль активности маточных сокращений и ЧСС плода. При появлении чрезмерно сильных сокращений мышц матки уменьшение скорости инфузии быстро приводит к снижению активности миометрия.

Для профилактики и лечения гипотонического маточного кровотечения после медицинского или самопроизвольного аборта в I триместре беременности или прерывания беременности во II триместре.

После медицинского или самопроизвольного аборта в I триместре беременности 5 МЕ окситоцина вводят в/в струйно медленно (в течение 5 минут) в разведении или 5-10 МЕ в/м, при необходимости – с последующей инфузией 5-10 МЕ окситоцина в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) в/в капельно, со скоростью 20-40 капель в минуту.

При начавшемся или неполном аборте во II триместре беременности: 5 МЕ окситоцина в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) в/в капельно, со скоростью 20-40 капель в минуту.

Для профилактики послеродового гипотонического маточного кровотечения

В III периоде родов (после отделения плаценты) и в раннем послеродовом периоде: 5 МЕ окситоцина (1 мл) в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) в/в капельно или в/в струйно медленно в разведении (в течение 5 минут). В качестве альтернативы допустимо введение 5-10 МЕ (1-2 мл) в/м. Женщинам, которым проводилась стимуляция родовой деятельности, инфузия окситоцина должна продолжаться в течение III периода родов и нескольких часов послеродового периода.

Во время операции кесарево сечение (после извлечения плода и удаления последа): 5 МЕ в/в струйно медленно в разведении.

В позднем послеродовом периоде рекомендуется в/м введение окситоцина в дозе 5 МЕ 1 или 2 раза в сутки.

Для лечения послеродового гипотонического/атонического маточного кровотечения: окситоцин вводят в дозе 5-10 МЕ (1-2 мл) в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) в/в капельно, со скоростью 60 капель в минуту (125 мл/час), в тяжелых случаях (при атонии матки) – до 20 МЕ (4 мл); или в/в струйно медленно в разведении по 5 МЕ. Максимальная суточная доза не более 3 л раствора, содержащего окситоцин (60 МЕ).

Профилактика и лечение субинволюции матки в послеродовом периоде: 2,5-5 МЕ окситоцина (0,5-1 мл) в/м 1-2 раза в сутки.

Применение в особых группах пациенток

У девочек-подростков до 18 лет

Не применимо. Отсутствуют показания к применению.

У пациенток пожилого возраста

Не применимо. Отсутствуют показания к применению.

У пациенток с нарушением функции почек

Клинических исследований окситоцина у пациенток с почечной недостаточностью не

проводилось. Однако из-за выведения окситоцина почками и его антидиуретического действия, в случае нарушения функции почек возможна его кумуляция. В связи с чем у пациенток с почечной недостаточностью окситоцин следует применять с особой осторожностью.

У пациенток с нарушением функции печени

Клинических исследований окситоцина у пациенток с печеночной недостаточностью не проводилось.

Способ применения

Только для парентерального введения: внутривенно (струйно медленно или капельно) и внутримышечно. Внутривенно капельно окситоцин предпочтительно вводить с помощью инфузomата с регулируемой скоростью введения.

Побочное действие

У рожениц

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилаксия и другие аллергические реакции, при слишком быстром введении – бронхоспазм; редко – летальный исход.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: тяжелая гипергидратация при длительном в/в введении с большим количеством жидкости (антидиуретический эффект окситоцина) может возникать и при 24-часовой медленной инфузии окситоцина, сопровождаться судорогами и комой; редко – летальный исход.

Нарушения со стороны сердца: при применении в высоких дозах – аритмия, желудочковая экстрасистолия, рефлекторная тахикардия; при слишком быстром введении – брадикардия; ишемия миокарда, удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны сосудов: тяжелая артериальная гипертензия (в случае применения вазопрессорных препаратов), артериальная гипотензия (при одновременном применении с анестетиком циклопропаном), шок, при слишком быстром введении – субарахноидальное кровоизлияние; в редких случаях – развитие синдрома внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: острый отек легких без гипонатриемии.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: при применении в больших дозах или повышенной чувствительности – гипертонус матки, спазм шейки матки, тетания, разрыв матки; усиление кровотечения в послеродовом периоде в результате вызванной окситоцином тромбоцитопении, афибриногенемии и гипопротромбинемии,

иногда кровоизлияния в органы малого таза; разрывы мягких тканей родовых путей.

Лабораторные и инструментальные данные: гипонатриемия.

У плода или новорожденного

Как следствие введения окситоцина матери – низкая оценка по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минуте; гипербилирубинемия новорожденных; гипонатриемия; при слишком быстром введении – снижение концентрации фибриногена в крови; кровоизлияние в сетчатку глаза; как следствие сократительной активности матки – синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая экстрасистолия и другие аритмии; поражение центральной нервной системы; гибель плода в результате асфиксии.

Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки при парентеральном введении зависят главным образом от чувствительности матки к окситоцину и не связаны с наличием гиперчувствительности к препарату. При гиперстимуляции возникают сильные (гипертонические) или длительные (тетанические) сокращения или увеличение тонуса матки в покое (между двумя сокращениями) до 15-20 мм вод. ст. и более, что приводит к дискоординации родовой деятельности, разрыву тела или шейки матки, влагалища, кровотечению в послеродовом периоде, маточно-плацентарной недостаточности, брадикардии плода, его гипоксии, гиперкапнии и гибели.

При продолжительном введении высоких доз препарата (40-50 мл/мин) возможно развитие серьезной нежелательной реакции в виде гипергидратации и судорог, что обусловлено антидиуретическим действием окситоцина.

Лечение

При возникновении признаков или симптомов передозировки во время непрерывной в/в инфузии окситоцина необходимо немедленно прекратить инфузию и дать кислород матери.

Лечение гипергидратации заключается в следующем: отмена окситоцина, ограничение потребления жидкости, применение диуретиков, в/в введение гипертонического раствора хлорида натрия, восстановление электролитного баланса, купирование судорог соответствующими дозами барбитуратов и обеспечение профессионального ухода за пациенткой в состоянии комы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение противопоказано

Простагландины и их аналоги

Простагландины и их аналоги также способствуют сокращению миометрия и, следовательно, могут усиливать стимулирующий эффект окситоцина на мышцы матки и наоборот. Таким образом, окситоцин можно применять не менее чем через 6 часов после введения простагландина (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не рекомендовано

Лекарственные препараты, которые удлиняют интервал QT

Окситоцин может вызывать аритмию, особенно у пациенток с другими факторами риска, то есть у пациенток, принимающих лекарственные препараты, которые удлиняют интервал QT, или у пациенток с синдромом удлиненного интервала QT в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

Каудальная анестезия – вазоконстрикторы

Окситоцин способен усиливать сосудосуживающие эффекты вазоконстрикторов и симпатомиметиков, даже тех, которые содержатся в препаратах для местной анестезии. При введении окситоцина через 3-4 часа после профилактического применения вазоконстрикторов совместно с каудальной анестезией описаны случаи тяжелой артериальной гипертензии.

Ингаляционные анестетики (например, циклопропан, галотан, севофлуран, десфлуран, энфлуран)

Ингаляционные анестетики оказывают расслабляющее действие на матку и вызывают заметное снижение тонуса матки, таким образом уменьшая стимулирующий эффект окситоцина. При одновременном применении ингаляционных анестетиков с окситоцином были зарегистрированы случаи нарушения сердечного ритма.

При анестезии циклопропаном, энфлураном, галотаном и изофлураном возможно изменение действия окситоцина на сердечно-сосудистую систему и развитие непредвиденной артериальной гипотензии. При введении окситоцина на фоне анестезии циклопропаном описаны случаи развития синусовой брадикардии и патологического атриовентрикулярного ритма у матери.

Особые указания

Окситоцин нельзя вводить до момента вставления головки или ягодиц плода в малый таз. С целью индукции родов и усиления сократительной деятельности матки окситоцин вводят исключительно внутривенно в условиях стационара и при соответствующем медицинском наблюдении. Все пациентки, получающие окситоцин внутривенно, должны находиться под постоянным наблюдением квалифицированного медицинского персонала, имеющего опыт применения препарата и выявления осложнений. Каждая пациентка

должна находиться под наблюдением врача, обладающего необходимыми навыками лечения осложнений.

Во избежание осложнений во время введения окситоцина необходим постоянный контроль следующих показателей:

- сократительная деятельность матки;
- частота сердечных сокращений матери и плода;
- артериальное давление у матери.

При возникновении гиперактивности матки введение окситоцина следует немедленно прекратить; сокращения матки, вызванные окситоцином, обычно ослабевают через некоторое время после прекращения инфузии окситоцина.

При правильном применении окситоцин стимулирует сократительную деятельность матки как при физиологических родах. Чрезмерная стимуляция, возникающая при неправильном применении, опасна как для матери, так и для плода. При наличии гиперчувствительности к окситоцину развитие гипертонических сокращений матки возможно несмотря на правильный выбор дозы и соответствующее медицинское наблюдение.

Следует избегать дискоординации родовой деятельности в случае внутриутробной гибели плода и (или) при наличии мекония в околоплодных водах, так как это может привести к эмболии околоплодными водами.

На фоне парентерального введения препарата с целью индукции родов или усиления сократительной деятельности матки во время I или II периода родов описаны случаи материнской смерти, вследствие развития реакций гиперчувствительности, субарахноидального кровоизлияния и разрыва матки, а также случаи гибели плода по различным причинам.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

С особой осторожностью окситоцин следует применять у пациенток, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (например, гипертрофическая кардиомиопатия, поражение клапанного аппарата и (или) ишемическая болезнь сердца, в том числе спазм коронарных артерий) и имеющих предрасположенность к ишемии миокарда, чтобы избежать значительных изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Окситоцин следует назначать с осторожностью пациенткам с «синдромом удлинённого интервала QT» или связанными с ним симптомами, а также пациенткам, которые принимают препараты, удлиняющие интервал QT.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

В редких случаях при фармакологической индукции родов с применением утеротонических препаратов, включая окситоцин, наблюдается повышенный риск развития ДВС в послеродовом периоде. Этот риск связан непосредственно с фармакологической индукцией, а не с применением конкретного препарата. Риск в первую очередь повышен у женщин, имеющих дополнительные факторы риска ДВС: возраст старше 35 лет, осложненное течение беременности (например, гестационный диабет, артериальная гипертензия, гипотиреоз), срок гестации более 40 недель. У таких женщин окситоцин и другие лекарственные средства должны применяться с осторожностью, а врач должен иметь настороженность в отношении симптомов ДВС.

Гипергидратация

Поскольку окситоцин обладает слабым антидиуретическим действием, продолжительное в/в введение высоких доз препарата совместно с введением больших объемов жидкостей (например, при лечении начавшегося или несостоявшегося аборта или кровотечений в послеродовом периоде) может вызвать гипергидратацию в сочетании с гипонатриемией. При введении окситоцина и в/в введении жидкостей наблюдается комбинированное антидиуретическое действие, в результате которого возникает гиперволемиа с последующим развитием гемодинамической формы острого отека легких без гипонатриемии. Во избежание этих редких осложнений при введении высоких доз окситоцина в течение длительного времени следует соблюдать следующие меры предосторожности: применение растворителя, содержащего электролиты (не декстрозу); инфузии жидкостей следует проводить в небольших объемах (вводимый объем жидкостей должен быть как можно меньшим (т.е. введение окситоцина в более высокой концентрации)); пероральный прием жидкостей должен быть ограничен; необходим контроль принятой-выделенной жидкости; и при подозрении на нарушение электролитного баланса показан лабораторный контроль содержания электролитов.

Анафилаксия у женщин с аллергией на латекс

Имеются сообщения об анафилаксии после введения окситоцина у женщин с установленной аллергией на латекс. Вследствие существующей структурной гомологии между окситоцином и латексом аллергия/непереносимость латекса может быть важным предрасполагающим фактором риска развития анафилаксии после введения окситоцина.

Несовместимость

Препарат можно разводить в растворах для инфузий: натрия хлорида и декстрозы. Готовый раствор следует использовать в течение (максимум) 8 часов после

приготовления. (Исследования на совместимость проводились с использованием растворов для инфузий объемом 500 мл).

Вспомогательные вещества

Данное лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в каждой дозе, то есть по существу «не содержит натрий».

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Окситоцин не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами, механизмами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 5 МЕ/мл.

По 1 мл в ампулы бесцветного стекла первого гидролитического класса.

На каждую ампулу наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги, или без фольги.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки (с фольгой или без фольги) вместе с инструкцией по применению препарата, скарификатором или ножом ампульным помещают в пачку из картона.

По 20, 50 или 100 контурных ячейковых упаковок (с фольгой) с 20, 50 или 100 инструкциями по применению препарата соответственно, скарификаторами или ножами ампульными упаковывают в коробки из картона или в ящики из гофрированного картона (для стационара).

При упаковке ампул с надрезами (насечками) и точками или кольцами излома скарификаторы или ножи ампульные не вкладывают.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

Юридический адрес: 109052, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25

Производство готовой лекарственной формы:

Россия, 109052, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 2

Выпускающий контроль качества:

Россия, 109052, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

Россия, 109052, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25

Тел./факс: (495) 678-00-50/911-42-10

<http://www.endopharm.ru>

Начальник Управления по внедрению
и регистрации лекарственных препаратов
ФГУП «Московский эндокринный завод»

О.В. Баклыкова