

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników odnośnie do stosowania karbetocyny (Pabal[®]) w położnictwie

The use Carbetocin (Pabal[®]) in obstetrics – experts opinion
of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians

Sebastian Kwiatkowski¹, Tomasz Fuchs², Małgorzata Sokołowska¹, Hubert Huras³,
Piotr Sieroszewski⁴, Krzysztof Drews⁵, Mariusz Zimmer²

¹Klinika Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

²II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

³Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

⁴Klinika Medycyny Płodu i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w składzie jak wyżej przeanalizował dostępną literaturę naukową dotyczącą zastosowania karbetocyny w profilaktyce i leczeniu krwotoków poporodowych. Stanowisko przedstawia aktualny, na dzień przeprowadzenia analizy, stan wiedzy na wyżej wymieniony temat. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Pomimo postępu medycyny perinatalnej, krwotoki położnicze nadal pozostają jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności matek na świecie. Specjalistyczna opieka medyczna przed, w trakcie i po porodzie może uratować życie wielu kobiet i noworodków, a wczesne rozpoznanie i intensywne leczenie krwotoku położniczego, jeszcze w warunkach bloku porodowego, mają niebagatelne znaczenie w poprawie wyników położniczych. Niezbędnym elementem optymalizacji opieki na oddziałach położniczych w sytuacjach krwotoków o potencjalnie katastrofalnych skutkach jest opracowanie protokołu postępowania profilaktyczno-terapeutycznego.

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) szacuje się, że krwotok poporodowy (PPH, *Postpartum Hemorrhage*) odpowiada za

13% ogólnej liczby zgonów matek w krajach rozwiniętych i 28% w krajach rozwijających się, dodatkowo nieproporcjonalnie często dotyka osoby w najbiedniejszych krajach świata [1, 2].

W konsekwencji PPH prowadzi do licznych transfuzji krwi, może być wskazaniem do histerektomii okołoporodowej, czy kosztownych hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii. Według analiz do najczęstszych przyczyn, które wpływają na zgony kobiet z powodu krwotoku poporodowego, należą: poporodowa atonia macicy, wzrost odsetka wykonywanych cięć cesarskich, częstsze występowanie patologii łożyska, opóźniona decyzja o interwencji farmakologicznej czy zabiegowej w krwotoku, brak doświadczenia personelu w rozpoznaniu czynników ryzyka, nasilenia zagrożeń i powikłań krwotoku okołoporodowego, otyłość, a także brak lub suboptymalna profilaktyka okołoporodowa PPH [2, 3].

Zasadniczą przyczyną (75–90%) pierwotnego krwotoku poporodowego jest atonia macicy. Do nieprawidłowego obkurczenia mięśnia macicy po porodzie prowadzą czynniki powodujące nadmierne rozciągnięcie mięśniówki macicy oraz osłabiające jej czynność skurczową, takie jak:

- makrosomia płodu;
- ciąża wielopłodowa;
- wielowodzie;

- indukcja porodu oksytocyną;
- przedłużający się poród.

W etiologii PPH znaczenie mają także: mięśniaki macicy, nadciśnienie tętnicze, otyłość ciężarnej, zakażenie wewnątrzrodniowe oraz przedwczesne oddzielenie łożyska. Cięcia cesarskie, zwłaszcza wykonane w trybie nagłym, dwukrotnie zwiększa ryzyko krwotoku poporodowego w porównaniu z porodem drogami natury. PPH może również wystąpić u kobiet bez identyfikowalnego czynnika ryzyka.

Wśród innych czynników ryzyka atonii macicy wymienia się:

- wystąpienie tego powikłania w poprzedniej ciąży;
- wiek pacjentki powyżej 35 lat;
- cukrzycę;
- ręczne wydobycie łożyska;
- wielorództwo (powyżej 4–5 porodów) [4].

Krwotok poporodowy w trzecim i czwartym okresie porodu odpowiada za ponad jedną czwartą wszystkich zgonów matek na świecie. Brak ujednoczonej definicji PPH oraz trudności w ocenie objętości utraconej krwi decydują o dużej rozbieżności częstości występowania tego powikłania. Szacuje się, że kryteria pierwotnego krwotoku poporodowego są spełnione u około 5–25% porodów, zwłaszcza operacyjnych w znieczuleniu regionalnym. Wtórne krwotoki poporodowe są rzadsze, ocenia się ich częstość na 1–3% porodów [4, 5].

WHO definiuje pierwotny krwotok poporodowy jako utratę powyżej 500 ml krwi z dróg rodnych w ciągu 24 godzin po porodzie drogami natury oraz powyżej 1000 ml w ciągu 24 godzin po przebytych cięciu cesarskim [5].

Królewskie Towarzystwo Położników i Ginekologów klasyfikuje krwotoki w zależności od objętości utraconej krwi na te o małym (500–1000 ml), średnim (1000–2000 ml) i dużym nasileniu (> 2000 ml). Według Kanadyjskiego Towarzystwa Położników i Ginekologów, PPH jest najlepiej zdefiniowany i rozpoznany klinicznie jako nadmierne krwawienie powodujące objawy u pacjenta i/lub powoduje objawy hipowolemii [6].

Fizjologiczne ograniczenie krwawienia po porodzie zależy przede wszystkim od czynników hormonalnych tj. oksytocyny i prostaglandyn. W efekcie ich oddziaływania dochodzi do skurczu włókien mięśniowych, które skracając się, powodują retrakcję macicy. Na efektywność tego mechanizmu znacznie wpływa spiralny układ włókien mięśniowych. Skurcz mięśnia macicy ma decydujący wpływ na oddzielenie się łożyska oraz ograniczenie krwawienia z miejsca łożyskowego [7].

W zapobieganiu krwotokom poporodowym znaczenie ma wczesna identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia PPH.

Aktywne prowadzenie trzeciego okresu porodu, polegające na profilaktycznym podaniu leku uterotonicznego, optymalnie w ciągu minuty od urodzenia dziecka, oraz

na wczesnym zaciśnięciu pępowiny i jej kontrolowaną trakcją, zmniejsza częstość występowania pierwotnego PPH o 66 % w porównaniu z postępowaniem wyczekującym [8, 9].

Według rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia z 1 grudnia 2015 roku uznaje się, że w celu profilaktyki krwotoku położniczego, w trzecim okresie porodu zaleca się zastąpić podanie krótko działającej oksytocyny jej długodziałającym analogiem – karbetocyną, co w świetle aktualnego piśmiennictwa wydaje się mieć korzystniejsze działanie [10–16, 17].

Dotyczy to rodzących z poniższymi czynnikami ryzyka:

- ciąża wielopłodowa;
- przebyte więcej niż 4 porody;
- przebyte więcej niż jedno cięcie cesarskie lub inny zabieg na mięśniu macicy;
- krwotok położniczy w wywiadzie;
- atonia poporodowa w wywiadzie;
- mięśniaki macicy;
- makrosomia płodu;
- wielowodzie;
- otyłość (BMI > 35);
- łożysko przodujące;
- podejrzenie łożyska wrosniętego lub przyrośniętego;
- możliwe zaburzenia hemostazy: niedokrwistość, małopłytkowość (< 100 tys.), obniżone stężenie fibrynogenu (< 4 g/l);
- obecność skazy krwotocznej [17].

Dostępnych jest kilka leków uterotonicznych stosowanych w profilaktyce PPH w trzecim okresie porodu, takich jak oksytocyna, ergometryna, syntometryna, mizoprostol podawany doodbytniczo oraz karbetocyna. Spośród wyżej wymienionych oksytocyna i karbetocyna znajdują się na liście leków podstawowych (*Essential Medicines List*) sporządzonej przez WHO.

KARBETOCYNA

Karbetocyna (Pabal, Duratobal, Duratocin) jest syntetycznym długodziałającym analogiem oksytocyny (1-deamino-1karbo-2-tyrozyno(0-metyl) – oksytocyna). Farmakologicznie i klinicznie łączy profil bezpieczeństwa oksytocyny. Jako selektywny agonista mechanizm jej działania polega na wiązaniu się z receptorami oksytocyny w mięśniach gładkich macicy, w wyniku czego następuje podwyższenie napięcia podstawowego komórek mięśniowych, co pobudza rytmiczno-toniczne skurcze macicy o zwiększonej częstotliwości i amplitudzie [18].

Pojedyncza dawka dożylna (100 µg karbetocyny w 1 ml) powoduje, że skurcz występuje bardzo szybko, a jego amplituda i siła przewyższa efekt uterotoniczny po zastosowaniu oksytocyny. Podanie dożylnie wywołuje skutek w ciągu 2 minut, trwa około 6 minut, następnie przez około godzinę obserwowane są rytmiczne skurcze

macy. Po podaniu domięśniowym skurcz tężcowy trwa około 11 minut, z następczymi rytmicznymi skurczami trwającymi do dwóch godzin. Dzięki zwiększonej oporności na degradację enzymatyczną, okres półtrwania dla karbetocyny wynosi około 40 minut i jest około 4–10 razy dłuższy w porównaniu z oksytocyną, a biologiczny czas jej działania ustępuje po około 16 godzinach [7].

Karbetocyna jest zarejestrowana w Polsce jako preparat do stosowania w zapobieganiu PPH spowodowanemu atonią macicy – zarówno w porodzie drogą cięcia cesarskiego, jak i drogami natury. Dawkę 100 µg/1 ml podajemy powoli (przez ponad minutę), bezpośrednio po wydobyciu dziecka drogą cięcia cesarskiego z macicy, natomiast w przypadku porodu drogami natury po urodzeniu dziecka po ką łopatki.

Po cięciu cesarskim w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym 1 ml produktu leczniczego PABAL zawierający 100 µg karbetocyny podaje się tylko we wstrzyknięciu dożylnym, w warunkach szpitalnych zapewniających właściwy nadzór medyczny.

Po porodzie drogami natury 1 ml produktu leczniczego PABAL zawierający 100 µg karbetocyny podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym, w warunkach szpitalnych zapewniających właściwy nadzór medyczny [19].

Efekt kliniczny podania jednorazowej dawki karbetocyny porównywalny jest z działaniem uterotonicznym uzyskanym po 16-godzinnej infuzji dożylnej oksytocyny w dawce 32,5 IU, której działanie zanika w ciągu kilku minut od zakończenia wlewu [10].

Karbetocyna przeznaczona jest do jedнокrotnego podania. Nie należy podawać kolejnych jej dawek. Optymalna terapeutyczna dawka zawiera się w przedziale 75–125 µg, natomiast dawka maksymalna wynosi 200 µg. W przypadku utrzymywania się krwawienia z macicy po podaniu karbetocyny, należy poszukiwać jego innej przyczyny, takiej jak:

- zatrzymanie resztek łożyska;
- uszkodzenie krocza, pochwy, szyjki macicy;
- nieodpowiednie zeszcienie macicy;
- zaburzenia krzepliwości krwi;
- inne.

W przypadku utrzymującej się hipotonii lub atonii macicy, należy rozważyć leczenie innymi produktami uterotonicznymi. Nie ma jednoznacznych danych na temat korzyści wynikających z podania dodatkowych dawek karbetocyny, ani na temat stosowania karbetocyny w przypadku atonii macicy utrzymującej się po uprzednim podaniu oksytocyny.

Działania niepożądane po podaniu karbetocyny niezależnie od jej drogi podania (dożylnie lub domięśniowo) występują rzadko, a profilem zbliżone są do tych obserwowanych po leczeniu oksytocyną. Wśród potencjalnych objawów niepożądanych wymienia się: nudności, bóle

głowy, wymioty, uczucie ciepła, tachykardię, ból w klatce piersiowej, obniżenie ciśnienia tętniczego, świąd skóry, drżenie mięśniowe [7].

W ciężkich przypadkach przedawkowanie oksytocyny może prowadzić do hiponatremii i zatrucia wodnego, zwłaszcza przy równoczesnym podawaniu dużej ilości płynów. Główne objawy prodromalne wskazujące na ryzyko wystąpienia drgawek i śpiączki to senność, apatia oraz bóle głowy. Ponieważ karbetocyna jest analogiem oksytocyny, nie można wykluczyć ryzyka podobnego zdarzenia.

Do przeciwwskazań do podania karbetocyny należą:

- ciąża i czas porodu przed urodzeniem dziecka;
- karbetocyny nie wolno stosować do indukcji porodu;
- nadwrażliwość na substancję czynną, oksytocynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- ciężkie choroby wątroby lub nerek;
- ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe (zwłaszcza u pacjentek z migreną, astmą, a także we wszelkich stanach, w których szybki wzrost objętości płynu pozakomórkowego może zagrozić przeciążeniem układu sercowo-naczyniowego);
- padaczka.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca jedną dawkę oksytocyny (10 IU) jako lek z wyboru w profilaktyce PPH. Doniesienia naukowe ostatnich lat mogą jednakże podważyć miejsce oksytocyny jako leku uterotonicznego pierwszego wyboru w profilaktyce PPH.

Maged i wsp. [11] w randomizowanym badaniu udokumentowali korzystne działanie karbetocyny, jako alternatywy dla tradycyjnej oksytocyny w zapobieganiu PPH po porodzie drogami natury z minimalnymi zmianami hemodynamicznymi i podobnymi skutkami ubocznymi. Badacze ocenili efekt uterotoniczny oraz tolerancję jednorazowej dawki karbetocyny (100 µg domięśniowo) i 5 IU oksytocyny podawanej u 200 rodzących drogami natury z przynajmniej dwoma czynnikami ryzyka PPH. Wykazali istotną statystycznie różnicę między dwiema grupami pod względem: utraty krwi (337.73 ± 118.77 vs. 378 ± 143.2), wystąpienia PPH na korzyść karbetocyny (4% vs. 16%). Interwencyjnego podania leków uterotonicznych wymagało 37% położnic po podaniu oksytocyny w porównaniu do 23% pacjentek leczonych karbetocyną. U kobiet leczonych karbetocyną poziom hemoglobiny mierzony po 24 godzinach po porodzie był wyższy, jednak nie wykazano istotności statystycznej między dwiema badanymi grupami. Nie zaobserwowano także różnic w tolerancji leków, jednakże okołoporodowy ból karbetocyny istotnie statystycznie obniżał ciśnienie skurczowe i rozkurczowe bezpośrednio po porodzie, jak również w 30. i 60. minucie czwartego okresu porodu.

Chen i wsp. [12] w badaniu retrospektywnym obejmującym 1069 pacjentek z Tajwanu potwierdzili skuteczność karbetocyny w ograniczeniu utraty krwi oraz PPH przy porodach waginalnych oraz cięciach cesar-

skich. W analizie zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie śródoperacyjnej i całkowitej utraty krwi w przypadku cięć cesarskich po profilaktycznym podaniu karbetocyny (100 µg dożylnie) w porównaniu do położnic, u których zastosowano bolus 5 IU oksytocyny ($p < 0,001$). W analizie wykazano wyższy odsetek PPH w przypadku wykonywanych cięć cesarskich niż w przypadku porodów drogami natury. Jednakże krwotok poporodowy istotnie statystycznie rzadziej występował w grupie pacjentek z cięcia cesarskiego, w której jako uterotonik zastosowano karbetocynę (16,36% vs. 30,45%).

Jin Hang i wsp. [20] dokonali metaanalizy 5 badań z randomizacją oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo karbetocyny w zapobieganiu PPH u kobiet rodzących drogami natury w porównaniu z oksytocyną. Wykazano brak istotności statystycznej pomiędzy dwoma uterotonikami w kontekście utraty krwi > 500 ml. Ponadto w przypadku utraty krwi > 1000 ml, przy zastosowaniu ręcznego masażu macicy, dodatkowych leków obkurczających macicę oraz przy transfuzji krwi nie obserwowano różnic istotnych statystycznie.

Częstość występowania krwotoków poporodowych u pacjentek w stanie przedzrutowym jest większa niż u kobiet z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. W randomizowanym badaniu Zakia i wsp. [21] przeprowadzonym na grupie 160 ciężarnych z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym, indukowanym ciążą oraz preeklampsją, poddanych zabiegowi cięcia cesarskiego wykazano zwiększoną skuteczność karbetocyny w zmniejszeniu śródoperacyjnej i pooperacyjnej utraty krwi. Wyniki obejmowały ocenę szacunkowej utraty krwi, potrzebę dodatkowej transfuzji krwi, stężenie hemoglobiny hemoglobiny (HB) i zmiany hematokrytu przed i po porodzie oraz zastosowanie dodatkowych leków obkurczających macicę. Pooperacyjna HB nie różniła się od przedoperacyjnej HB w grupie karbetocyny, natomiast zmniejszyła się istotnie w grupie oksytocyny ($p < 0,001$). Utrata krwi była istotnie większa w grupie oksytocyny niż w grupie karbetocyny. Nudności, wymioty i pocenie się zgłaszano znacznie częściej u pacjentów z grupy oksytocyny [13].

Metaanaliza bazy danych Cochrane z 2012 roku obejmująca 11 badań (w których uczestniczyło 2635 kobiet) dokumentuje wyższą skuteczność uterotoniczną karbetocyny w porównaniu do oksytocyny lub syntometryny w zapobieganiu PPH. Zastosowanie karbetocyny redukuje częstość interwencyjnego leczenia uterotonicznego. W porównaniu z oksytocyną jej długodziałający analog zmniejsza konieczność ręcznej stymulacji skurczu macicy, zarówno u położnic po porodzie drogami natury, jak i po cięciu cesarskim [14].

Kalafat i wsp. [15] w metaanalizie obejmującej 30 badań ocenili skuteczność karbetocyny w zapobieganiu PPH w porównaniu z syntometryną (oksytocyna/ergotamina), oksytocyną oraz mizoprostolem u pacjentek

rodzących drogami natury lub poprzez cięcie cesarskie. Podanie karbetocyny u kobiet po cięciu cesarskim wiązało się ze zmniejszoną częstością użycia dodatkowych ratunkowych interwencji lekami uterotonicznymi, w porównaniu do położnic, u których podano oksytocynę. Kobiety z wysokim ryzykiem PPH, rodzące drogą pochwową, prezentowały podobną zależność. Ryzyko transfuzji poporodowej krwi było statystycznie niższe u kobiet z grupy wysokiego ryzyka PPH poddawanych cięciu cesarskiemu, leczonych karbetocyną. Autorzy podkreślają znaczenie zastosowania karbetocyny jako leku uterotonicznego, szczególnie u kobiet z grupy wysokiego ryzyka PPH poddawanych cięciu cesarskiemu.

Karbetocyna jest analogiem oksytocyny o dłuższym okresie półtrwania. Ponadto, w przeciwieństwie do oksytocyny, charakteryzuje się stabilną termicznie formą. Karbetocyna może być przechowywana bez strat swoich właściwości przez 3 lata w 30°C, przez 6 miesięcy w 40°C, przez 3 miesiące w 50°C, a przez 1 miesiąc w 60°C. Podstawowym ograniczeniem związanym z wykorzystaniem oksytocyny jest konieczność jej transportowania i przechowywania w temperaturze 2–8°C, co w wielu krajach o cieplejszym klimacie i niższym standardzie sanitarnym jest niemożliwe [22].

W efekcie dostęp do potrzebnego leczenia jest dla wielu kobiet ograniczony. Według badania CHAMPION przeprowadzonego przez WHO podawanie karbetocyny zamiast oksytocyny może skuteczniej przeciwdziałać PPH, zwłaszcza w przypadku kobiet mieszkających w krajach rozwijających się. W badaniu opublikowanym w „New England Journal of Medicine” uczestniczyło 29,645 kobiet z państw takich jak Argentyna, Indie, Egipt, Uganda czy Kenia, którym losowo podawano pojedynczą dawkę 100 µg karbetocyny *vs* 10 IU oksytocyny domięśniowo, bezpośrednio po porodzie pochwowym. Wyniki badania wykazały, że obie substancje są tak samo skuteczne w zapobieganiu PPH. Autorzy zwracają jednak uwagę, że podczas badania zarówno oksytocyna, jak i karbetocyna były przechowywane w odpowiednich warunkach – w realiach codziennej praktyki lekarskiej, zwłaszcza w krajach rozwijających się, większe zastosowanie może mieć zatem karbetocyna [16].

Wśród kobiet z grupy niskiego ryzyka PPH karbetocyna stosowana w aktywnym prowadzeniu trzeciego okresu porodu wydaje się być lepszą alternatywą od mizoprostolu. Maged i wsp. [23] przeprowadzili randomizowane badanie w grupie 150 kobiet z porodem drogami natury, których celem było porównanie karbetocyny podawanej dożylnie (100 µg) z misoprostolem podawanym w dawce 800 µg doodbytniczo u rodzących z grupy niskiego ryzyka PPH. Grupę karbetocyny charakteryzowała istotna statystycznie niższa utrata krwi ($p < 0,001$) z wyższym poporodowym stężeniem hemoglobiny; krótszy czas trzeciego okresu porodu, konieczność rzadszego

zastosowania dodatkowych uterotoników ($p < 0,013$), czy masażu zewnętrznego macicy ($p < 0,007$). Poziomy hemoglobiny w obu grupach były porównywalne, jednak działania niepożądane częściej występowały w grupie mizoprostolu ($p < 0,001$) i dotyczyły głównie biegunki, gorączki oraz dreszczy.

Pomimo szeregu badań zalecających karbetocynę jako lek z wyboru u pacjentek, u których dokonano cięcia cesarskiego, czynnikiem limitującym jej powszechną rekomendację u rodzących są koszty terapii.

W retrospektywnej, wielośrodkowej analizie Sobkowskiego i wsp. [24], autorzy porównują koszty stosowania karbetocyny w profilaktyce atonii macicy po porodzie drogą cięcia cesarskiego w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym ze standardową dawką oksytocyny. Całkowite koszty leczenia pacjentki z ciężkim PPH są wyższe dla schematów opartych na zastosowaniu oksytocyny niż karbetocyny. Stosowanie karbetocyny jest bezpieczną i wysoce efektywną kosztowo metodą zapobiegania krwotokom okołoporodowym w porównaniu z konwencjonalnymi metodami takiej profilaktyki. Daje to szpitalom szansę na wygenerowanie oszczędności lub zmniejszenie strat wynikającej z niedoszacowania kosztów przez NFZ.

Wytyczne SOGC (Kanada) rekomendują karbetocynę jako lek z wyboru w prewencji PPH u pacjentek rozwiązywanych drogą cięcia cesarskiego; w przypadku porodu drogami natury, zaleca się stosowanie karbetocyny w dawce 100 µg domięśniowo u rodzących z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka PPH. Podobnie niemieckie wytyczne zaktualizowane w 2018 roku przez Lier i wsp. rekomendują oksytocynę i karbetocynę jako *first-line* zalecane w profilaktyce PPH. Analizując przytoczone piśmiennictwo, można wyciągnąć wnioski o korzystniejszym działaniu karbetocyny w porównaniu do jej naturalnego odpowiednika — oksytocyny, należy jednak zaznaczyć, że efekt ten nie został potwierdzony we wszystkich publikacjach.

Whigham i wsp. [25] opublikowali pracę, w której nie wykazano korzystniejszego działania karbetocyny nad oksytocyną w przypadkach nie planowanych cięć cesarskich.

Z obserwacji własnych ekspertów można wyciągnąć wnioski, że karbetocyna posiada większe możliwości obkurczania macicy zarówno po cięciu cesarskim, jak i po porodzie siłami natury, a stosując ją zgodnie z właściwą kwalifikacją, uzyskuje się korzystniejsze działanie w profilaktyce PPH.

PODSUMOWANIE

1. W czerwcu 2019 roku karbetocyna została włączona do listy leków podstawowych (*Essential Medicines List*) sporządzonej przez WHO, obok oksytocyny i kwasu traneksamowego (TXA), stosowanych w prewencji PPH.

2. WHO rekomenduje karbetocynę jako lek uterotoniczny w prewencji PPH, w przypadkach, w których oksytocyna nie jest dostępna bądź nie można zapewnić jej odpowiedniej jakości przechowywania/transportowania oraz gdy koszty karbetocyny są porównywalne z innymi skutecznymi uterotonikami.
3. Stosowanie stabilnej termicznie karbetocyny eliminuje minusy oksytocyny związane z jej przechowywaniem i transportem w chłodnych warunkach.
4. W profilaktyce PPH w aktywnym prowadzeniu trzeciego okresu porodu porównując karbetocynę z oksytocyną, nie wykazano istotności statystycznej wśród kobiet rodzących drogami natury.
5. Całkowite koszty leczenia pacjentki z ciężkim PPH są wyższe dla schematów opartych na zastosowaniu oksytocyny niż karbetocyny. Stosowanie karbetocyny daje szpitalom szansę na wygenerowanie oszczędności lub zmniejszenie strat wynikających z niedoszacowania kosztów przez NFZ.
6. Karbetocyna stosowana w grupie ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym: przewlekłym, indukowanym ciążą, jak i preeklampsją, poddawanych elektrywnemu zabiegowi cięcia cesarskiego wykazuje zwiększoną skuteczność w zapobieganiu PPH niż infuzja oksytocyny o podobnym profilu bezpieczeństwa.
7. Analiza wykazała wyższy odsetek PPH w przypadku wykonywanych cięć cesarskich niż w przypadku porodów drogami natury. Jednakże PPH istotnie statystycznie rzadziej występował w grupie pacjentek z cięcia cesarskiego, w której jako uterotonik zastosowano karbetocynę (16,36% vs. 30,45%).
8. Ciężarne rozwiązywane drogą cięcia cesarskiego stanowią grupę szczególnie rekomendowaną do zastosowania karbetocyny. Choć wyższy odsetek PPH występuje w przypadku wykonywanych cięć cesarskich niż w przypadku porodów drogami natury, to istotnie statystycznie rzadziej występuje u pacjentek z cięcia cesarskiego, w których jako uterotonik podano karbetocynę. Analog oksytocyny redukuje konieczność stosowania dodatkowych leków obkurczających macicę, a także częstość transfuzji przy cięciu cesarskim.
9. Zaleca się stosowanie karbetocyny w aktywnym prowadzeniu trzeciego okresu porodu, zamiast oksytocyny u rodzących siłami natury z co najmniej dwoma czynnikami ryzyka PPH.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry

- Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet*. 2013; 381(9879): 1747–1755, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60686-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60686-8), indexed in Pubmed: 23683641.
2. Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 12(12): CD011689, doi: [10.1002/14651858.CD011689.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011689.pub3), indexed in Pubmed: 30569545.
 3. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(6): e323–e333, doi: [10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X), indexed in Pubmed: 25103301.
 4. Ziętek M, Śmieja K, Kamińska A, et al. Krwotok poporodowy – przyczyny, profilaktyka, farmakoterapia. *Ginekol i Perinatol Prakt*. 2018; 3(4): 137–42.
 5. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage, 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75411/9789241548502_eng.pdf;jsessionid=C64750444E6425D770E7EFB5732D7818?sequence=1 (16.06.2021).
 6. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(1): 76.e1–76.e10, doi: [10.1016/j.ajog.2015.02.023](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.023), indexed in Pubmed: 25731692.
 7. Bręborowicz GH, Dera A, Billart M, et al. Ocena wartości karbetocyny w profilaktyce krwotoków śród- i poporodowych – wstępne wyniki wieloośrodkowych badań klinicznych. *Klin Perinatol Ginekol*. 2007; 43(4): 7–10.
 8. Begley CM, Gyte GML, Devane D, et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(3): CD007412, doi: [10.1002/14651858.CD007412.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007412.pub4), indexed in Pubmed: 25730178.
 9. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, et al. Clinical Practice Obstetrics Committee. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009; 31(10): 980–993, doi: [10.1016/S1701-2163\(16\)34329-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34329-8), indexed in Pubmed: 19941729.
 10. Boucher M, Horbay GL, Griffin P, et al. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatol*. 1998; 18(3): 202–207, indexed in Pubmed: 9659650.
 11. Maged AM, Hassan AMA, Shehata NAA. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery in high risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(4): 532–536, doi: [10.3109/14767058.2015.1011121](https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1011121), indexed in Pubmed: 25731657.
 12. Chen CY, Su YN, Lin TH, et al. Carbetocin in prevention of postpartum hemorrhage: experience in a tertiary medical center of taiwan. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016; 55(6): 804–809, doi: [10.1016/j.tjog.2016.07.009](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.07.009), indexed in Pubmed: 28040124.
 13. Ibrahim ZM, Sayed Ahmed WA, Abd El-Hamid EM, et al. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in hypertensive women undergoing elective cesarean section. *Hypertens Pregnancy*. 2020; 39(3): 319–325, doi: [10.1080/10641955.2020.1768268](https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1768268), indexed in Pubmed: 32421401.
 14. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2): CD005457, doi: [10.1002/14651858.CD005457.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005457.pub3), indexed in Pubmed: 22336812.
 15. Kalafat E, Gokce A, O'Brien P, et al. Efficacy of carbetocin in the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and Bayesian meta-analysis of randomized trials. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019; 34(14): 2303–2316, doi: [10.1080/14767058.2019.1664463](https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1664463).
 16. Widmer M, Piaggio G, Nguyen TMH, et al. WHO CHAMPION Trial Group. Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent hemorrhage after vaginal birth. *N Engl J Med*. 2018; 379(8): 743–752, doi: [10.1056/NEJMoa1805489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805489), indexed in Pubmed: 29949473.
 17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych w dziedzinie położnictwa i ginekologii z zakresu okołoporodowej opieki położniczo-ginekologicznej, sprawowanej nad kobietą w okresie ciąży, porodu, połogu, w przypadkach występowania określonych powikłań oraz opieki nad kobietą w sytuacji niepowodzeń położniczych Dz.U. 2015 poz. 2007 2015.
 18. Poręba R, Oszukowski P, Oleszczuk J, et al. Rozszerzone stanowisko zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania karbetocyny w profilaktyce krwotoku poporodowego. *Ginekol Położ*. 2013; 1(27): 41–57.
 19. Charakterystyka Produktu Leczniczego PABAL. http://chpl.com.pl/data_files/2010-10-19_SPC_proponowane.pdf (16.06.2021).
 20. Jin XH, Li D, Li X. Carbetocin vs oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(47): e17911, doi: [10.1097/MD.00000000000017911](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017911), indexed in Pubmed: 31764790.
 21. Zakia M. Ibrahim, Eman A., et al., Hypertension in Pregnancy, 2020, 39(3), doi: [10.1080/10641955.2020.1768268](https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1768268).
 22. Torloni MR, Gomes Freitas C, Kartoglu UH, et al. Quality of oxytocin available in low- and middle-income countries: a systematic review of the literature. *BJOG*. 2016; 123(13): 2076–2086, doi: [10.1111/1471-0528.13998](https://doi.org/10.1111/1471-0528.13998), indexed in Pubmed: 27006180.
 23. Maged AM, Waly M, Fahmy RM, 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](https://doi.org/10.1002/ijgo.13056), indexed in Pubmed: 31736069.
 24. Sobkowski M, Celewicz Z, Kalinka J, et al. Costs of the use of carbetocin in the prevention of uterine atony following delivery of the infant by Caesarean section – retrospective multicenter study. *Ginekol Pol*. 2016; 87(9): 621–628, doi: [10.5603/GP.2016.0056](https://doi.org/10.5603/GP.2016.0056), indexed in Pubmed: 27723068.
 25. Whigham CA, Gorelik A, Loughnan TE, et al. Carbetocin versus oxytocin to reduce additional uterotonic use at non-elective caesarean section: a double-blind, randomised trial (.). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(23): 3866–3869, doi: [10.3109/14767058.2016.1149564](https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1149564), indexed in Pubmed: 26940081.