

Ocena skuteczności zastosowania karbetocyny (Pabal) w profilaktyce krwotoków po cięciach cesarskich wykonanych w trybie nagłym – doniesienie wstępne

The evaluation of the efficacy of carbetocin (Pabal) in the prevention of the postpartum haemorrhage among women undergoing emergency cesarean section – the preliminary report

© GinPolMedProject 3 (13) 2009

Artykuł oryginalny/Original article

JAROSŁAW KALINKA¹, MAŁGORZATA LIPIŃSKA², MARCIN SERAFIN²,
MARIA PROŚNIEWSKA², PAWEŁ KRAJEWSKI³

¹ Pracownia Medycznych i Środowiskowych Zagrożeń Ciąży, Klinika Perinatologii, I Katedry Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik:

² Klinika Perinatologii, I Katedry Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: p.o. dr hab. n. med. Jarosław Kalinka

³ Oddział Neonatologiczny, Klinika Perinatologii I Katedry Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: dr n. med. Anita Hudzik

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Jarosław Kalinka

Klinika Perinatologii, I Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź,

e-mail: j.kalinka@csk.am.lodz.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count	2124/2631
Tabele/Tables	2
Ryciny/Figures	1
Piśmiennictwo/References	20

Received: 12.05.2009

Accepted: 03.06.2009

Published: 31.08.2009

Streszczenie

Wstęp. Atonia macicy należy do najczęstszych przyczyn krwotoków poporodowych, a zapobieganie jej występowaniu jest niezwykle istotnym postępowaniem ratującym życie kobiet [14]. Szczególną uwagę należy zwrócić na te rodzaje, u których występują czynniki ryzyka krwotoku poporodowego.

Cel pracy. Celem pracy była ocena skuteczności zastosowania karbetocyny (Pabalu) w profilaktyce krwotoków po cięciu cesarskim wykonywanym ze wskazań nagłych.

Material i metody. Badaniami objęto 40 pacjentek, hospitalizowanych w Klinice Perinatologii I Katedry Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi w 2008 roku, rozwiązanych drogą cięcia cesarskiego wykonanych ze wskazań nagłych, u których zastosowano karbetocynę, jako profilaktykę krwotoku okołoporodowego (PPH). U każdej pacjentki w trakcie zabiegu operacyjnego, tuż po wydobyciu płodu, a przed urodzeniem łożyska, zastosowano profilaktycznie jednorazowo w iniekcji dożylniej 100 mikrogramów (1ml) karbetocyny. Analizie poddano m.in.: szacunkową objętość utraconej krwi, morfologię krwi przed zabiegiem oraz po 2 i 12 godzinach od zabiegu, potrzebę zastosowania dodatkowych leków obkurczających mięsień macicy oraz działania niepożądane po stosowaniu karbetocyny.

Wyniki. Po zastosowaniu karbetocyny uzyskiwano natychmiastowy, długotrwały skurcz mięśnia macicy, zmniejszenie krwawienia w trakcie operacji i nieznaczny spadek wartości morfologii

krwi ocenianej w 2 i 12 godzinie po zabiegu. U 87,5% badanych nie było potrzeby zastosowania dodatkowych środków obkurczających macicę w trakcie operacji. Działania niepożądane wystąpiły u 10% badanych.

Wnioski. Zastosowanie 100 µg karbetocyny dożylnie okazało się skutecznym postępowaniem w zapobieganiu krwawieniom okołoporodowym u kobiet rozwiązywanych cięciem cesarskim wykonanym ze wskazań naglących, czyli u rodzących z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia PPH.

Słowa kluczowe: karbetocyna, krwotok poporodowy, atonia macicy, wskazania naglące do cięcia cesarskiego.

Summary

Introduction. Carbetocin (Pabal, Ferring GmbH, Kiel, Germany), a long-acting oxytocin agonist, appears to be promising new agent for the prevention of PPH.

Aim. The aim of this study was to evaluate the efficacy of carbetocin in prevention of PPH only among women undergoing emergency cesarean section.

Material and methods. We enrolled 40 patients undergoing emergency cesarean section in tertiary referential center, Department of Perinatology, Medical University of Lodz, Poland between January and July 2008. Each of the patient obtained a single 100 µg dose of carbetocin intravenously during cesarean section, immediately after the delivery of the baby. We evaluated postoperative blood parameters in 2 and 12 hours after the operation, the proportion of patients requiring additional uterotonic agents during the operation and adverse events after Pabal administration.

Results. The results of this study indicates that carbetocin produce rapid and long-lasting increased in uterine tone. A small drop in mean hemoglobin and hematocrit levels 2 and 12 hours after the operation was observed. 12,5% of patients required use of additional uterotonic agents. Minor adverse events were noticed only among 10% of patients.

Conclusions. Carbetocin appears to be effective new drug in prevention of postpartum haemorrhage among women undergoing emergency cesarean section – the group of women characterized by high risk of PPH.

Key words: carbetocin, postpartum haemorrhage, uterine atony.

WSTĘP

Krwotok poporodowy (*Postpartum haemorrhage – PPH*) jest nadal jedną z głównych przyczyn umieralności okołoporodowej matek na świecie [1-3]. Atonia macicy jest najczęstszą przyczyną krwotoków poporodowych zarówno po porodach drogami natury, jak i po cięciu cesarskim. Statystycznie wikła jeden na dwadzieścia porodów [4-6]. Do czynników ryzyka PPH zalicza się szereg czynników związanych z: danymi z wywiadu dotyczącymi przebiegu poprzednich porodów, z przebiegiem obecnej ciąży oraz związanych z przebiegiem obecnego porodu. Do istotnych czynników ryzyka zalicza się m.in.: nadmierne rozciągnięcie mięśnia macicy (duży płód >4000g, ciąża wielopłodowa, wielowodzie), przedłużony czas trwania II okresu porodu, brak postępu porodu, łożysko przodujące, przedwczesne oddzielenie łożyska prawidłowo umiejscowionego, zakażenie wewnątrzmaciczne, przebyte liczne porody, przebyte cięcia cesarskie, czy też przebyte przedniooperacje na mięśniu macicy [5,7,8].

Zarejestrowany 27 czerwca 2006 roku w Polsce nowy lek – karbetocyna (Pabal) ma zastosowanie w profilaktyce krwawień poporodowych u pacjentek po cięciu cesarskim. Karbetocyna jest długo działającym agonistą oksytocyny [1-deamino-1 karbo-2-tyrozyno(O-metyl)-oksytocyna]. Optymalna terapeutyczna dawka tego leku zawiera się w przedziale 75-125 µg, a jedna ampłka (1 ml) leku zawiera 100 mikrogramów karbe-

INTRODUCTION

Postpartum haemorrhage – PPH is still one of the main causes of perinatal mortality of the mothers in the world [1-3]. Atonia of the uterus is the most frequent cause of postpartum haemorrhages both after physiological childbirth as after Caesarian section. It statistically entangles one to twenty childbirths [4-6]. Among PPH risk factors we can count a series of factors linked with: data from interview concerning the course of previous childbirths, together with the course of the present pregnancy and linked with the course of the present childbirth. Among essentials risk factors we can count among others: exceeding extension of the uterus (big foetus >4000g, multifoetus pregnancy, polyhydramnios), prolonged time of duration of the second stage of the childbirth, lack of childbirth development, placenta previa, premature separation of the placenta properly set, intrauterine infection, undergone numerous childbirths, undergone Caesarian section, or undergone previously surgeries on uterus muscle [5,7,8].

The new drug registered on the 27th of June 2006 in Poland – carbetocine (Pabal) have an application in the prophylaxis of postpartum haemorrhages in patients after Caesarian section. Carbetocine is a long-acting agonist of oxytocine [1-deamino-1 carbo-2-tyrozyno(O-metyl)-oxytocine]. The optimal therapeutical dose of this drug falls within the range 75-125 µg, and one ampoule (1 ml) of this drug contains 100 micrograms

tocyny. Większa odporność na degradację enzymatyczną karbetocyny powoduje, że działa ona dłużej i silniej niż oksytocyna - działanie pojedynczej dawki leku jest porównywalne z działaniem około 16 godzinowego wlewu ciągłego oksytocyny. Skurcz macicy występuje natychmiast po podaniu dożylnym, w czasie poniżej 1,5 minuty [9-11].

Lek ten wiąże się wybiórczo z receptorami oksytocyny w mięśni macicy pobudzając jej rytmiczne skurcze zwiększa ich częstość. Biodostępność karbetocyny wynosi 80% po podaniu dożylnym, a jej czas półtrwania to około 40 minut. Przeciwwskazaniami do stosowania karbetocyny są choroby wątroby i nerek, stan przedrzucawkowy i rzucawka, ciężkie zaburzeniach sercowo-naczyniowe i padaczka [11,12].

CEL PRACY

W nielicznych publikacjach analizowano skuteczność profilaktycznego podawania karbetocyny u kobiet rozwiązywanych elektywnym cięciem cesarskim. Celem pracy była ocena skuteczności działania karbetocyny (Pabal) w profilaktyce wystąpienia krwawień poporodowych u kobiet po cięciu cesarskim wykonywanym jedynie ze wskazań nagłych.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 40 pacjentek, hospitalizowanych w 2008 roku w Klinice Perinatologii I Katedry Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi, u których zastosowano karbetocynę w trakcie cięcia cesarskiego wykonywanego ze wskazań nagłych, jako profilaktykę krwotoku poporodowego. U każdej kobiety podawano dożylnie 100 mikrogramów karbetocyny tuż po wydobyciu płodu, a przed wydobyciem łożyska. W każdym przypadku zastosowania leku zebrane dane umieszczano w specjalnie skonstruowanej ankiecie opisującej szczegółowo dane osobowe pacjentki, historię położniczą oraz wskazania do cięcia cesarskiego. Dodatkowo w oparciu o kryteria czynników ryzyka krwotoku poporodowego ustalonych wg ACOG [13] z całej badanej populacji wyodrębniono grupę kobiet z podwyższonym ryzykiem wystąpienia PPH. Po operacji określano szacunkową utratę krwi, konieczność zastosowania dodatkowych leków uterotonicznych z powodu zwiększonego krwawienia, pomimo zastosowania karbetocyny oraz działania niepożądane występujące po podaniu karbetocyny (Pabal).

Ocenie poddano również parametry morfotyczne krwi przed porodem, następnie 2 godziny i 12 godzin po porodzie. Uzyskane dane poddano analizie statystycznej.

WYNIKI

Charakterystyka badanej populacji została przedstawiona w tabeli 1. W grupie badanej średni wiek pacjentek wynosił 30,3 ±4,3 lat. Pierworódki stanowiły 67,5% badanych, wieloródki 32,5%. W wyniku cięcia cesar-

of carbetoxine. A bigger resistance to the enzymatic degradation of carbetocine causes that it works longer and stronger than oxytocine – the action of a single dose of the drug is comparable with the action of an around 16 hour lasting continuous infusion of oxytocine. Uterine contraction appears straight after intravenous administration, during less than 1,5 minutes [9-11].

This drug links itself selectively with oxytocine receptors in the uterus muscle, arousing its rhythmical contractions and increases their frequency. Bioavailability of carbetocine amounts to 80% after intravenous administration, and its half-life duration is around 40 minutes. Contraindications to carbetocine administration are liver and renal diseases, state of pre-eclampsia and eclampsia, severe cardiovascular disturbances and epilepsy [11,12].

AIM OF THE WORK

In few publications, the effectiveness of preventive carbetocine administration in women with elective Caesarian section was analyzed. The aim of the work was the evaluation of the effectiveness of carbetocine action (Pabal) in the prophylaxis of postpartum haemorrhages in women after Caesarian section carried out only as a result of urgent indications.

MATERIAL AND METHODS

The tests included 40 patients, hospitalized in 2008 in the Clinic of Perinatology I Chair of Gynaecology and Obstetrics of the Medical University in Łódź, in whom carbetocine was applied during the Caesarian section carried out due to urgent indications, as a prophylaxis of postpartum haemorrhage. In each woman, 100 micrograms of carbetocine were applied just after the enucleation of the foetus, and before the enucleation of the placenta. In each case of drug application, the collected data were placed in a specially constructed questionnaire describing in detail the personal data of the patient, the obstetric case story and indications to Caesarian section. Additionally, on the base of criteria of risk factors of postpartum haemorrhage, established according to ACOG, [13] a group of women with elevated risk of PPH occurrence was isolated from the whole examined population. After the surgery, the estimated blood loss was evaluated, and additional uterotonic drugs' application was deemed necessary due to an increased bleeding, despite carbetocine application and side effects occurring after carbetocine administration (Pabal).

Full blood count was done before the childbirth, then 2 hours and 12 hours after the childbirth. Obtained data were statically analyzed.

RESULTS

The characteristic of the examined population was presented in Table 1. In the examined group, the average age of the patients amounted to 30,3 ±4,3 years. Primaras constituted 67,5% of the patients, multiparas 32,5%.

skiego urodzono 44 noworodki o masie od 800g do 4320g, średnio 3149,69g. Cięcia cesarskie wykonane w porodzie przedwczesnym stanowiły 20%, a w ciąży wielopłodowej (bliźniaczej) – 10%.

W grupie wskazań naglących najczęstszymi wskazaniami do cięcia cesarskiego były: zagrażające wewnątrzmaciczne niedotlenienie płodu (32,5%), zagrażająca infekcja wewnątrzmaciczna (17,5%), dysproporcja główkowo-miednicowa (15%) (ryc.1.). Do cięcia cesarskiego kwalifikowano pacjentki w przypadku stwierdzenia objawów hipoksji płodu, pod postacią: deceleracji późnych w zapisach kardiograficznych, obniżonej wartości STV < 3 w analizie cyfrowej KTG lub/i oscylacji zawężonej i milczącej w znacznym odsetku całego zapisu – średnio 65%.

As a result of Caesarian section, 44 neonates were born with body mass from 800g to 4320g, on average 3149,69g. The Caesarian section carried out in premature childbirth constituted 20%, and in the multifetus pregnancy (and in multifetus pregnancy (twin) – 10%.

In the group of urgent indications, the most frequent indications to Caesarian section were: threatening intrauterine foetus hypoxaemia (32,5%), threatening intrauterine infection (17,5%), cephalopelvic disproportion (15%) (figure1). Patients who were qualified to Caesarian section had symptoms of foetus hypoxia, in the form of: late decelerations in kardiocardiographic records, lowered value of STV < 3 in the digital analysis of kardiocardiography or/and narrowed and silent oscillation in a considerable percentage of the whole record – on average 65%.

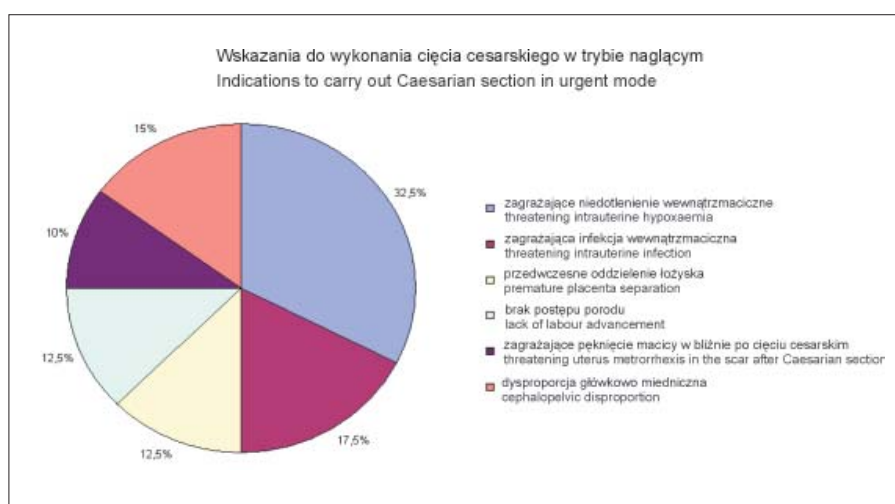
Tab. 1. Charakterystyka badanej populacji

Wybrane parametry charakteryzujące badaną grupę	Średnia	SD	Odsetek (%)
Wiek (lata)	30,3	4,29	
Wzrost (cm)	165,9	5,7	
Masa ciała badanych kobiet (kg)	78,7	15,3	
Czas trwania ciąży (tygodnie)	38,05	2,5	
Pierworódki	27		67,5
Wieloródki	13		32,5
Noworodki urodzone z masą ciała (g) > 2500	34		85
Noworodki urodzone z masą ciała (g) < 2500	6		15
Noworodki urodzone z masą ciała (g) > 4000	6		15
Czas trwania ciąży < 37 tygodnia	8		20

Tab. 1. The characteristics of population under study

Selected parameters characterizing the examined group	Average	SD	Percentage (%)
Age (years)	30,3	4,29	
Height (cm)	165,9	5,7	
Body mass of examined women (kg)	78,7	15,3	
Duration of pregnancy (weeks)	38,05	2,5	
Primipara	27		67,5
Multipara	13		32,5
Neonates born with body mass (g) > 2500	34		85
Neonates born with body mass (g) < 2500	6		15
Neonates born with body mass (g) > 4000	6		15
Duration of pregnancy < 37 weeks	8		20

Ryc. 1. / Fig. 1.



Zagrażającą infekcję wewnątrzmaciczną rozpoznawano w czasie porodu, gdy wartości leukocytozy i białka C reaktywnego (CRP) były podwyższone, lub występowały gorączka i dreszcze u rodzącej przy braku możliwości zakończenia porodu drogami natury w okresie najbliższych godzin. Decyzję o zakończeniu porodu drogą cięcia cesarskiego podejmowano u rodzących z objawami niewspółmierności porodowej przy braku tendencji do ustalania się główki płodu przy pełnym rozwarciu trwającym przez ponad godzinę.

W oparciu o kryteria oceny czynników ryzyka krwotoku poporodowego wg ACOG w badanej populacji u wszystkich kobiet stwierdzono występowanie czynników podwyższonego ryzyka wystąpienia PPH. Największy odsetek ryzyka krwotoku poporodowego stanowiły takie czynniki jak: zagrażające pęknięcie macicy w bliźnie po cięciu cesarskim (32%) oraz przedłużający się pierwszy okres porodu (20%).

U 12,5% badanych kobiet zastosowano dodatkowo leki obkurczające macicę pomimo podania Pabalu. Wskazaniami do dodatkowej terapii było zwiększone krwawienie z macicy lub zaburzenia w prawidłowym jej obkurczeniu. Dodatkowo stosowano leki: meterginę u 2,5%, oksytocynę u 5%, prostaglandyny u 2,5%, meterginę i oksytocynę łącznie u 2,5% kobiet.

Średnie parametry morfotyczne krwi w badanej grupie kobiet po 2 i 12 godzinach po cięciu cesarskim przedstawiono w tabeli 2. Analizując wartości parametrów morfologii krwi zaobserwowano początkowo wzrost ilości białych krwinek w pomiarze po 2 godzinach (+4.08) i następnie po 12 godzinach normalizację do wartości nieznacznie większych od wyjściowych (- 1.78). Średnie wartości erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu uległy zmniejszeniu szczególnie w pomiarze po 12 godzinach i były nieznacznie obniżone w porównaniu do wartości oznaczanych przed operacją (RBC -0,36; Hb-1; HCT -2,73) (tab.2.)

Threatening intrauterine infection was recognised during the childbirth, when the leucocytes and C reactive protein (CRP) values were elevated or high temperature and chills occurred in the labouring woman in the lack of possibility to end the childbirth physiologically in the few immediate hours. The decision of terminating the childbirth by way of Caesarian section was undertaken in labouring women with intrapartum disproportion with the lack of tendency to fixing the foetus head at a full spread lasting more than one hour.

On the base of evaluation criteria of risk factors of postpartum haemorrhage according to ACOG, in the examined population the occurrence of factors of elevated risk of PPH occurrence in all women was stated. The biggest percentage of postpartum haemorrhage risk included such factors as: threatening metrorrhaxis in the scar after Caesarian section (32%) and protracted first stage of the labour (20%).

In 12,5% of examined women, additional drugs were applied in order to constrict the uterus regardless of Pabal administration. Indication for additional therapy included: increased bleeding from the uterus or disorders in its correct constriction. Additionally, the following drugs were applied: metergine in 2,5%, oxytocine in 5%, prostaglandine in 2,5%, metergine and oxytocine jointly in 2,5% women.

Average full blood counts in the examined group of women after 2 and 12 hours after Caesarian section are presented in Table 2. When analyzing the values of blood morphology, we initially observed an increase in the number of leucocytes in the measurement after 2 hours (+4.08) and then after 12 hours a normalisation to value slightly bigger than the initial ones (- 1.78). Average erythrocyte, hemoglobin, haematocrit values decreased especially in the measurement taken after 12 hours and were slightly lower in comparison to values defined before the surgery (RBC -0,36;Hb-1 ;HCT -2,73) (Table 2)

Tab. 2. Wartości parametrów morfotycznych krwi przed i po cięciu cesarskim

Parametr	Średnia wartości parametrów morfotycznych przed zabiegiem operacyjnym	Średnia wartości parametrów morfotycznych 2 godziny po operacji	Średnia wartości parametrów morfotycznych 12 godzin po operacji
WBC	12,5 ±4,17	16,67±3.93	14,37±2.84
RBC	4,16±0.32	3,95±0.31	3,80±0.36
HGB	12.60±1.12	12,03±1.04	11.60±1.31
HCT	36.13±3.01	34.27±3.18	33.40±3.06
PLT	254 675±69,14	235 800±73,02	216 476±67,7

Tab. 2. Postoperative blood parameters before and after cesarean section

Parameter	Average value of full blood count before the surgery	Average value of full blood count 2 hours after the surgery	Average value of full blood count 12 hours after the surgery
WBC	12,5 ±4,17	16,67±3.93	14,37±2.84
RBC	4,16±0.32	3,95±0.31	3,80±0.36
HGB	12.60±1.12	12,03±1.04	11.60±1.31
HCT	36.13±3.01	34.27±3.18	33.40±3.06
PLT	254 675±69,14	235 800±73,02	216 476±67,7

Średnia szacunkowa utrata krwi zgodnie z oceną operatora wynosiła 387,0ml. Stwierdzono natomiast istotnie większą średnią utratę krwi w grupie kobiet, która wymagała stosowania dodatkowych leków uterotonicznych w odniesieniu do grupy operowanych kobiet, u których zastosowanie samej karbetocyny okazało się skuteczne (odpowiednio: 545,0 vs 381,17ml).

U 10% badanych zaobserwowano działania niepożądane występujące po zastosowaniu Pabalu. Główne działania niepożądane związane były z układem naczyniowym i wystąpiły u 5.0% badanych. Najczęściej występowało: nagłe zaczerwienienie twarzy, obniżenie wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz uczucie gorąca. Do innych działań niepożądanych związanych z działaniem karbetocyny należały: dreszcze (2,5%) oraz dolegliwości ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności i wymioty (2,5%).

DYSKUSJA

Odpowiednia profilaktyka przeciwdziałająca występowaniu krwotoków poporodowych jest niezwykle istotna w ratowaniu życia wielu kobiet. Możliwość zastosowania preparatów skutecznie obkurczających mięsień macicy szczególnie u tych kobiet, u których można spodziewać się wystąpienia PPH nie można przecenić. [12,14].

Preparatem rekomendowanym obecnie przez WHO jest oksytocyna, podawana dożylnie (5 j.m./ml). Działa ona natychmiastowo, po podaniu domięśniowym już po 2-3 min, jej działanie trwa od 40 min.(i.v.) do 60 min (i.m.). W profilaktyce krwawień poporodowych znajdują zastosowanie również ergometryna (preparat alkaloidów sporyszu, Methergin – 0.2 mg) oraz prostaglandyny (Enzaprost – 5mg/ml).

Od 2006 roku karbetocyna jest dopuszczona do obrotu lekami w Polsce. Jest lekiem znajdującym zastosowanie w profilaktyce krwawień poporodowych u kobiet jedynie po cięciu cesarskim. Lek zaleca się stosować w formie iniekcji dożylniej w dawce 100 mikrogramów podanych jednorazowo w trakcie zabiegu zaraz po urodzeniu dziecka. Większość do tej pory opublikowanych prac oceniała skuteczność profilaktycznego podawania karbetocyny w grupie kobiet rozwiązywanych elektrywnym cięciem cesarskim [8,11,12]. W naszej pracy po raz pierwszy poddano analizie 40 przypadków zastosowania karbetocyny w trakcie cięcia cesarskiego wykonywanego jedynie ze wskazań nagłych. Należy nadmienić, że w badanej grupie ze względu na III stopień referencyjności naszego ośrodka rozwiązane cięciem cesarskim w trybie nagłym były rodzaje m.in. z: ciążą wielopłodową, porodem przedwczesnym oraz z szeregiem współistniejących z ciążą patologii.

Karbetocyna okazała się wysoce skutecznym lekiem w wyodrębnionej przez nas grupie pacjentek zaliczających się jednocześnie do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia krwawienia poporodowego (PPH) ocenione wg kryteriów ACOG. Powyższe postępowanie

The estimated average blood loss in accordance with the operator evaluation amounted to 387,0ml. A significantly higher blood loss was observed in the group of women, who required the administration of additional uterotonic drugs in reference to the group of operated women, in whom the application of carbetocine alone turned out to be effective (respectively: 545,0 vs 381,17ml).

In 10% of examined patients, we observed side effects occurring after Pabal administration. The main side effects were linked with the vasculature and occurred in 5.0% of the examined patients. The most frequent side effects were: sudden blushing of the face, lowering of the arterial tension and feeling of hot. Other side effects linked with carbetocine were: chills (2,5%) and ailments from the alimentary system, as nausea and vomiting (2,5%).

DISCUSSION

A proper prophylaxis preventing postpartum haemorrhages is extremely important in life saving of many women. Possibilities of applying preparations effectively constricting the uterus muscle especially in those women in whom PPH occurrence may be expected, cannot be overestimated. [12,14].

The preparation recommended presently by WHO is oxytocine, administered intravenously (5 j.m./ml). It acts immediately, after intramuscular administration only after 2-3 min, its action lasts from 40 min. (i.v.) to 60 min (i.m.). In the prophylaxis of postpartum haemorrhages, ergometrine is also applied (preparation of alkaloids of *Claviceps purpurea*, Methergin – 0.2 mg) as well as prostaglandine (Enzaprost – 5mg/ml).

Since 2006, carbetocine has been admitted to drug turnover in Poland. It is a drug that is applied in the prophylaxis of postpartum haemorrhages in women only after Caesarian section. The drug is recommended to be applied in form of intravenous injection in a dose of 100 micrograms administered in one dose during the surgery just after the birth of the child. Most published works evaluated the effectiveness of preventive carbetocine administration in the group of women with elective Caesarian section [8,11,12]. In our work, for the first time we analyzed 40 cases of carbetocine administration during Caesarian section carried out only due to urgent indications. It should be mentioned that in the examined group, due to III level of reference of our centre, labouring women undergoing Caesarian section in urgent mode were those with among others: multi-fetus pregnancy, premature labour and a series of coexisting with the pregnancy pathologies.

Carbetocine turned out to be a highly effective drug in the isolated group of patients qualifying themselves at the same time to the group of elevated risk of postpartum haemorrhage occurrence (PPH) estimated according to the ACOG criteria. The above-mentioned proceeding turned out to be effective in as far as 87,5%

okazało się skuteczne aż u 87,5% badanych. Nasze obserwacje wskazują ponadto, że zastosowanie karbetocyny pozwala w znacznym stopniu ograniczyć konieczność podawania innych, dodatkowych leków naskurczowych, co skutkuje ograniczeniem możliwości komplikacji związanych z interakcją leków oraz zmniejszeniem możliwych działań ubocznych powstałych przy podawaniu wielu leków.

Dotychczasowe prace dotyczące profilaktycznego stosowania karbetocyny podczas cięcia cesarskiego dotyczyły profilaktyki krwawień po cięciach cesarskich wykonanych jedynie ze wskazań elektywnych. W piśmiennictwie brak jest doniesień na temat zastosowania Pabalu w cięciach cesarskich wykonanych ze wskazań naglących. Dansereau i wsp. oraz Boucher i wsp., analizowali skuteczność podawania karbetocyny w grupie kobiet rozwiązanych drogą elektywnego cięcia cesarskiego oraz po porodzie drogami natury [8,11,12]. W Polsce pierwsze doniesienie o profilaktycznym zastosowaniu karbetocyny, oparte na wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym wśród 275 rodzących rozwiązanych tylko elektywnym cięciem cesarskim opublikował Bręborowicz i wsp. [15]. Dane na temat konieczności zastosowania dodatkowych leków uterotonicznych (głównie oksytocyny) u kobiet, u których jako profilaktykę PPH zastosowano karbetocynę różnią się u różnych autorów. Dansereau i wsp. donoszą o konieczności dodatkowego podawania leków naskurczowych u 4,7% kobiet rozwiązywanych elektywnym cięciem cesarskim, u których uprzednio stosowano karbetocynę, istotnie częściej niż w grupie kobiet otrzymujących profilaktycznie oksytocynę (RR=2,03 CI: 1,1-2,8) [12]. Z kolei Boucher i wsp. podkreślają, że w grupie 57 kobiet w której zastosowano profilaktycznie karbetocynę w trakcie elektywnego cięcia cesarskiego nie obserwowano konieczności stosowania dodatkowych leków obkurczających mięsień macicy [11].

Wyższy odsetek zastosowania dodatkowych leków naskurczowych obserwowany w naszym materiale (12,5%) może wynikać z faktu, że wszystkie kobiety rozwiązywane były cięciem cesarskim ze wskazań naglących i u wszystkich pacjentek stwierdzono występowanie czynników ryzyka wystąpienia PPH wg ACOG. Konieczność podania dodatkowych leków obkurczających mięsień macicy wystąpiła w 5 przypadkach między innymi: dwukrotnie w ciąży bliźniaczej, u pacjentki, u której jednocześnie przy cięciu cesarskim usuwano mięśniaki macicy, u kobiety z przedwcześnie oddzielnym łożyskiem prawidłowo umiejscowionym oraz w przypadku trzeciego cięcia cesarskiego wykonywanego u tej samej rodzącej.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Su i wsp. opartej na 3 badaniach, w których zastosowano profilaktycznie karbetocynę u kobiet rozwiązywanych elektywnym cięciem cesarskim, u których jednocześnie stwierdzono wysokie ryzyko PPH oraz kobiet rodzących drogami natury (łącznie 1037 kobiet) również wskazują na istotnie mniejszą (RR=0,44; CI: 0,25-0,78)

examined patients. Moreover, our observations display that carbetocine application allows, in a considerable level, to limit the necessity of administering other, additional constricting drugs, what results in a limitation of complication possibilities linked with drugs interactions and decrease of possible side effects created when administering many drugs.

Present works concerning preventive application of carbetocine during Caesarian section referred to the prophylaxis of postpartum haemorrhages after Caesarian sections carried out only due to elective indications. In the literature, there is a lack of information on application of Pabal in Caesarian sections carried out due to urgent indications. Dansereau et al. and Boucher et al. Were analyzing the effectiveness of carbetocine administration in the group of women undergoing elective Caesarian and after physiological labour [8,11,12]. In Poland, the first report on preventive application of carbetocine, based on multicentre examination carried out among 275 labouring women undergoing only elective Caesarian section was published by Bręborowicz et al. [15]. Data on the necessity to apply additional uterotonic drugs (mainly oxytocine) in women, in whom as a PPH prophylaxis carbetocine was applied, differ in various authors. Dansereau et al. tell about the necessity of additional constriction drugs administration in 4,7% of women undergoing elective Caesarian section, in whom previously carbetocine was applied, significantly more often than in the group of women obtaining preventively oxytocine (RR=2,03 CI: 1,1-2,8) [12]. By contrast, Boucher et al. underline that in a group of 57 women, in whom carbetocine was applied preventively during elective Caesarian section, no necessity of applying additional drugs constricting the uterus muscle was observed [11].

A higher percentage of applying additional constriction drugs observed in our material (12,5%) may result from the fact that all women were undergoing Caesarian sections due to urgent indications and in all patients we stated the occurrence of risk factors of PPH occurrence according to ACOG. The necessity to administer additional drugs constricting the uterus muscle occurred in 5 cases, among others: twice during twin pregnancy, in a patient, in whom at the same time during Caesarian section fibroids were ablated, in a patient with prematurely separated placenta properly located and in a case of third Caesarian section carried out in the same labouring woman.

Results of the metaanalysis carried out by Su et al., based on three examinations, in which carbetocine was applied preventively in women undergoing elective Caesarian section, in whom at the same time a high risk of PPH was stated and in women labouring physiologically (jointly 1037 women) also show a significantly lower (RR=0,44; CI: 0,25-0,78) need of applying additional uterotonic drugs, but only in women with Caesarian section in comparison to the group, in whom oxytocine was applied as a PPH prophylaxis [16-20].

potrzebę stosowania dodatkowych leków uterotonicznych, ale jedynie u kobiet z cięciem cesarskim w porównaniu do grupy, w której jako profilaktykę PPH stosowano oksytocynę [16-20]. Dansereau i wsp. donoszą o ponad dwukrotnie częstszej konieczności stosowania dodatkowych leków naskurczowych w grupie kobiet, którym w trakcie elektywnego cięcia cesarskiego podawano oksytocynę w porównaniu do karbetocyny (10,1% vs 4,7%). [12].

Obserwowane przez nas zmniejszenie parametrów morfotycznych krwi w nieznacznym stopniu w 2 i w 12 godzinie po cięciu cesarskim dodatkowo świadczy o skuteczności profilaktycznego podawania Pabal. Tylko w jednym przypadku u ciężarnej z ciążą bliźniaczą i przedwczesnym oddzieleniem łożyska prawidłowo umiejscowionego wystąpiła konieczność przetoczenia 2 j. koncentratu krwinek czerwonych po cięciu cesarskim. Podobnie Pańszczyk i wsp. [9] podają, że po zastosowaniu karbetocyny nie stwierdzono konieczności leczenia krwią, ani preparatami krwiopochodnymi, gdyż u żadnej pacjentki nie obserwowano krwotoku poporodowego. Autorzy opisali jednak stosunkowo niewielką grupę badanych przypadków (12 rodzących: 6 po cięciu cesarskim i 6 po porodzie drogami natury) profilaktycznego zastosowania karbetocyny [9]. W naszych badaniach wartość hematokrytu uległa zmniejszeniu o 7.89% w ocenie parametrów morfologii krwi po 12 godzinach, co stanowi wartość zbliżoną (8.0%) do obserwowanych przez innych autorów [9]. Z kolei w badaniach Bręborowicza [15] średnie wyjściowe wartości hemoglobiny uległy obniżeniu o około 11% po dwóch godzinach po porodzie, aby po następnych 12 godzinach utrzymywać się na tym samym poziomie.

Van Donden wsp. analizując wpływ różnych dawek karbetocyny na utratę krwi po porodzie konkluduje, że najmniejsza utrata krwi występowała po profilaktycznym podaniu karbetocyny w dawce 100 µg domięśniowo [16]. Z kolei Boucher i wsp. donoszą, że średnią utratę krwi w trakcie elektywnego cięcia cesarskiego mniejszą niż 200ml stwierdził u 79% operowanych kobiet, u których profilaktycznie stosowano karbetocynę w porównaniu do jedynie 53% pacjentek, u których stosowano oksytocynę ($p=0,04$) [11]. Średnia szacunkowa utrata krwi wg oceny operatora wynosiła w badanej przez nas grupie kobiet 387,0 ml. Dansereau i wsp. stwierdzili klinicznie nieistotne różnice w pooperacyjnych średnich stężeniach Hb i PLT u kobiet, u których stosowano profilaktycznie oksytocynę lub karbetocynę [12]. Wyniki metaanalizy Su i wsp. również wskazują na nieistotnie mniejszą utratę krwi w grupie kobiet, u których profilaktycznie stosowano karbetocynę w porównaniu do oksytocyny [17]. W naszym materiale stwierdziliśmy natomiast istotnie większą średnią utratę krwi w grupie kobiet, która wymagała stosowania dodatkowych leków uterotonicznych w odniesieniu do grupy operowanych kobiet, u których zastosowanie samej karbetocyny okazało się skuteczne (odpowiednio: 545,0 vs 381,17ml).

Dansereau et al. report a more than twice often necessity of applying additional constriction drugs in the group of women, to whom during elective Caesarian section oxytocine was administered in comparison to carbetocine (10,1% vs 4,7%). [12].

The slight decrease of the full blood counts which we observed 2 and 12 hours after the Caesarian section additionally witnesses about the effectiveness of preventive administration of Pabal. Only in one case, in a patient with twin pregnancy and premature separation of placenta properly set, there was a necessity of transfusing 2 j. packed red blood cells after the Caesarian section. Similarly, Pańszczyk et al. [9] report that after application of carbetocine, no necessity of treatment neither with blood or haematogenic preparations was stated, as in no patient any postpartum haemorrhage was observed. The authors have described however just a relatively small group of examined cases (12 labouring patients: 6 after Caesarian section and 6 after physiological labour) of preventive application of carbetocine [9]. In our examinations, the hematocrit value decreased by 7.89% in the evaluation of full blood counts parameters after 12 hours, what constitutes a comparable value (8.0%) to those observed by other authors [9]. By contrast, in Bręborowicz researches [15], the average initial values of haemoglobin decreased by around 11% after two hours after the childbirth, and after the next 12 hours they were holding steady.

Van Donden et al., analyzing the influence of different carbetocine doses on the loss of blood after the labour, concluded that the smallest blood loss occurred after the preventive intramuscular administration of carbetocine in a dose of 100 µg [16]. By contrast, Boucher et al. report that the average loss of blood during the elective Caesarian section less than 200ml was stated in 79% of operated women, in whom preventively carbetocine was applied in comparison to only 53% of patients, in whom oxytocine was applied ($p=0,04$) [11]. The average estimated blood loss, according to the estimation of the operator, amounted to, in the examined group of women, 387,0 ml. Dansereau et al. reported statistically insignificant differences in postoperative average concentrations of Hb and PLT in women, in whom oxytocine or carbetocine was preventively applied [12]. Su et al. metaanalyses results also show the insignificantly lower loss of blood in the group of women, in whom carbetocine was preventively applied in comparison to oxytocine [17]. In our material, we stated however a significantly higher blood loss in the group of women, who required administration of additional uteronic drugs in reference to the group of operated women, in whom the application of carbetocine alone occurred to be effective (respectively: 545,0 vs 381,17ml).

Szereg autorów opisuje działania uboczne, które wystąpiły po podaniu karbetocyny. Do najczęstszych należały, podobnie jak w naszych badaniach, wzrost lub spadek ciśnienia tętniczego krwi, objawy naczynioruchowe, ból brzucha, bóle za mostkiem, nudności i wymioty [15,19,20]. W analizowanym przez nas materiale częstość działań niepożądanych wyniosła 10,0%, co stanowiło wartość znacznie mniejszą niż opisane przez Bouchera (10-20%) [11], jednak większą od podanych wartości od Bręborowicza (0.5%). Do najczęstszych należały: nudności (20,7%), zaczerwienienia twarzy (10,3%), wymioty (6,9) oraz dreszcze (3,4%). Dansereau i wsp. [12] nie stwierdzili istotnych różnic w częstości występowania objawów niepożądanych między grupą kobiet, u których profilaktycznie w trakcie cięcia cesarskiego stosowano karbetocynę i oksytocynę.

Wyniki naszego badania obserwacyjnego po raz pierwszy wskazują na korzystne działanie karbetocyny (Pabal) stosowanej w profilaktyce krwawień poporodowych u kobiet rozwiązanych cięciem cesarskim ze wskazań naglących. Warto podkreślić, że wszystkie pacjentki analizowane w naszym materiale zaliczały się jednocześnie do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia PPH.

Zasadnym wydaje się przeprowadzenie dalszych randomizowanych badań oceniających skuteczność podawania różnych leków uterotonicznych w profilaktyce krwawień okołoporodowych zarówno w porodzie drogami natury, jak i czasie cięcia cesarskiego. Zastosowanie leków skutecznych w profilaktyce wystąpienia krwawień poporodowych może przyczynić się do ograniczenia interwencji chirurgicznych i farmakologicznych w trakcie porodu, a tym samym do zmniejszenia umieralności okołoporodowej matek.

WNIOSKI

1. Zastosowanie karbetocyny w dawce 100 µg dożylnie tuż po urodzeniu dziecka jest skutecznym sposobem zapobiegania krwotoków poporodowym po cięciu cesarskim wykonanym ze wskazań naglących
2. Stosowanie karbetocyny zmniejsza konieczność stosowania dodatkowego leczenia zapobiegającego wystąpieniu krwotoku poporodowego.

A few authors described side effects, which occurred after carbetocine administration. The most frequent ones, similarly as in our researches, the increase or decrease of arterial tension, angiokinetic symptoms, abdominal pain, breast bone pain, nausea and vomiting [15,19,20]. In the analyzed material, the frequency of side effects amounted to 10,0%, what constituted a value considerably lower than the one described by Boucher (10-20%) [11], however higher than the values presented by Bręborowicz (0.5%). The most frequent side effects were: nausea (20,7%), blushing of the face (10,3%), vomiting (6,9) and chills (3,4%). Dansereau et al. [12] did not state significant differences in the frequency of side effects occurrence between the group of women in whom preventively, during Caesarian section, carbetocine and oxytocine were applied.

The results of our observational study display for the first time the favourable carbetocine action (Pabal) applied in the prophylaxis of postpartum haemorrhages in women who underwent Caesarian section due to urgent indications. It is worth to underline that all patients analyzed in our material were qualified at the same time to the group of high risk of PPH occurrence.

It seems arguable to carry out further randomized research evaluating the effectiveness of administering different uterotonic drugs in the prophylaxis of perinatal haemorrhages both in physiological childbirth as during Caesarian section. The application of drugs effective in the prophylaxis of postpartum haemorrhages occurrence may cause the limitation of surgical and pharmacological interventions during the childbirth, and so may lead to the decrease of the perinatal mortality of the mothers.

CONCLUSIONS

1. Carbetocine application in a dose of 100 µg intravenously after the childbirth is an effective method of preventing postpartum haemorrhage after Caesarian section carried out due to urgent indications.
2. Carbetocine application decreases the necessity to apply an additional preventive treatment of postpartum haemorrhage occurrence.

Piśmiennictwo / References:

1. **Sobieszczyk S, Bręborowicz GH.** Management recommendation for postpartum hemorrhage. *Arch Perinat Med* 2004;10:1-3.
2. **Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, Poniedziałek-Czajkowska E.** Rekomendacje postępowania w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu. BIFOLIUM Lublin; 2006.
3. **Sobieszczyk S, Bręborowicz GH, Platcanov V et al.** Recombinant factor VIIa in management of postpartum bleeds: an audit of clinical use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;10:1239-47.
4. **Dildy GA.** Postpartum hemorrhage: new management options. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:330-344.
5. **Hsu S, Rodgers B, Lele A, Yeh J.** Use of packing in obstetric hemorrhage of uterine origin. *J Reprod Med* 2003;4:69-71.
6. **Mousa HA, Walkinshaw S.** Major postpartum haemorrhage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:595-603.
7. **Munn MB, Owen J, Vincent R et al.** Comparison of two oxytocin regimens to prevent uterine atony at cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;98:386-390.
8. **Boucher M, Nimrod CA, Tawagi GF et al.** Meeker TA, Rennicks White RE, Varin J. Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:481-488.
9. **Pańszczyk M, Kazzi E, Nowacki R.** Zastosowanie karbetocyny (Pabal) w położnictwie – doświadczenia własne. *Perinat Neonat Ginekol* 2008;1:131-133.
10. **Bajcsy AC, Szenci O, Van der Weijden GC et al.** The effect of single oxytocin or carbetocin treatment on uterine contractility in early postpartum dairy cows. *Theriogenology*. 2006;65:400-14.
11. **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;18:202-7.
12. **Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME et al.** Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *AM J Obstet Gynecol* 1999;180:670-6.
13. **Morey SS.** ACOG releases report on risk factors, causes and management of postpartum hemorrhage. *Am Fam Physician* 1998;58:1002-1004.
14. **Poręba R.** Krwotok poporodowy- algorytm postępowania. *GinPolMedProject* 2006;1:7-19.
15. **Bręborowicz GH, Dera A, Billart et al.** Ocena wartości karbetocyny (Pabal) w profilaktyce krwotoków śród- i poporodowych- wstępne wyniki wielośrodkowych badań klinicznych. *Klin Perinat Gin* 2007;43:7-10.
16. **Van Dongen PW, Verbruggen MM, de Groot AN et al.** Ascending dose tolerance study of intramuscular carbetocin administered after normal vaginal birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;77:181-7.
17. **Su LL, Chong YS, Samuel M.** Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:54-57.
18. **Leung SW, Ng PS, Wong WY, Cheung TH.** A randomized trial of carbetocin versus syntometrine in the management of the third stage of labour. *BJOG* 2006;113:1459-64.
19. **Hunter DJ, Schulz P, Wassenaar W.** Effect of carbetocin, a long-acting oxytocin analog on the postpartum uterus. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:60-7.
20. **Gimpl G, Postina R, Fahrenholz F, Reinheimer T.** Binding domains of oxytocin receptor for the selective oxytocin receptor antagonist bartusiban in comparison to the agonists oxytocin and carbetocin. *Eur J Pharmacol* 2005;510:9-16.