

# Rozszerzone stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania karbetocyny w profilaktyce krwotoku poporodowego

## Broadened position of the Team of Experts of the Polish Society of Gynaecologists on application of carbetocin in the prophylaxis of post partum haemorrhage

---

RYSZARD PORĘBA, PRZEMYSŁAW OSZUKOWSKI, JAN OLESZCZUK,  
GRZEGORZ BRĘBOROWICZ, MIROŚLAW WIELGOŚ, KRZYSZTOF CZAJKOWSKI,  
ROMAN SMOLARCZYK, JAROSŁAW KALINKA

---

### Streszczenie

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego przeanalizował dostępną literaturę naukową dotyczącą zastosowania karbetocyny w zapobieganiu krwotokom poporodowym. Stanowisko przedstawia stan wiedzy na 2012 rok. W opinii Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego karbetocyna jest efektywną opcją terapeutyczną w zapobieganiu i leczeniu krwotoków poporodowych po cięciu cesarskim i ich negatywnym skutkom. W opinii zespołu ekspertów podanie karbetocyny należy rozważyć również w indywidualnych przypadkach atonii lub subatonii macicy po porodzie drogami natury. W sytuacji wystąpienia objawów atonii po porodzie drogami natury podanie karbetocyny nie jest błędem w sztuce, mimo braku rejestracji leku do takiego stosowania (*off label*), jako postępowanie ratujące zdrowie i życie. Karbetocyna powinna znajdować się w każdej sali porodowej i operacyjnej.

**Słowa kluczowe:** krwotok poporodowy, profilaktyka, karbetocyna

### Summary

The Team of Experts of the Polish Society of Gynaecologists has analysed the available literature on the application of carbetocin in the prevention of post partum haemorrhage. The position presents the state of knowledge as for the year 2012. According to the Team of Experts of the Polish Society of Gynaecologists, carbetocin is an effective therapeutic option in the prevention and treatment of post partum haemorrhages after C-section and their negative effects. According to the team of experts, the application of carbetocin should be also considered in individual cases of atony or subatony of the uterus after vaginal delivery. In case of atony symptoms after vaginal delivery, the administration of carbetocin should not be considered as a professional error, despite the lack of drug registration for such use (*off label*), as a procedure saving health and life. Carbetocin should be found in each delivery room and operating theatre.

**Key words:** post partum haemorrhage, prophylaxis, carbetocin

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie: prof. Ryszard Poręba, prof. dr hab. med. Przemysław Oszukowski, prof. Jan Oleszczuk, prof. dr hab. med. Grzegorz Bręborowicz, prof. Mirosław Wielgoś, prof. Krzysztof Czajkowski, prof. Roman Smolarczyk, prof. Jarosław Kalinka, szczegółowo przeanalizował dostępną literaturę naukową dotyczącą zastosowania karbetocyny w zapobieganiu krwotokom poporodowym. Stanowisko przedstawia stan wiedzy na 2012 rok. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Pomimo postępu, jaki dokonał się w zrozumieniu patomechanizmu krwotoku poporodowego (*postpartum haemorrhage*, PPH) i wdrożeniu nowych schematów postępowania, w dalszym ciągu krwotok poporodowy pozostaje główną przyczyną zgonów w położnictwie.

Szacuje się, że w 5-25% porodów, zwłaszcza operacyjnych prowadzonych w znieczuleniu regionalnym, spełnione zostają kryteria PPH, a co 4-7 minut na świecie z powodu krwotoku poporodowego lub jego powikłań umiera jedna rodzająca.

Większości zgonów z powodu PPH można zapobiec. Analiza przyczyn umieralności kobiet z powodu krwotoku poporodowego wykazała, że w 66% przypadków głównym powodem niepowodzenia położniczego był suboptymalny schemat postępowania profilaktyczno-terapeutycznego. Poporodowa atonia macicy, wzrost odsetka cięć cesarskich, częstsze występowanie patologii łożyska, nieprawidłowy nadzór we wczesnym okresie poporodowym, brak doświadczenia personelu medycznego w rozpoznawaniu stopnia nasilenia, zagrożeń i powikłań systemowych z powodu krwotoku poporodowego, brak lub suboptymalna profilaktyka okołoporodowa PPH, czy spóźniona decyzja o interwencji terapeutycznej (farmakologicznej, zabiegowej) – to główne przyczyny braku poprawy wyników perinatalnych. Konsekwencją takiego stanu jest 125-166 tys. zarejestrowanych na świecie zgonów położniczych rocznie.

Krwotoki poporodowe związane z subatonią lub atonią macicy dotyczą przeważnie trzeciego okresu porodu lub występują do 2 godzin od urodzenia dziecka i są główną przyczyną interwencji medycznych podejmowanych przez położników, zazwyczaj jeszcze na sali porodowej (tab.1).

Jednym z najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia PPH jest wydłużenie trzeciego okresu porodu. Magan i wsp. wykazali liniową zależność pomiędzy czasem trwania okresu łożyskowego, a zagrożeniem wystąpienia PPH. Po przeanalizowaniu 6588 porodów autorzy wyselekcjonowali grupę 335 rodzących (5.1%), które spełniły kryteria PPH. Czas trwania III okresu porodu w grupie kobiet z PPH był o 2 minuty dłuższy w porównaniu do kobiet bez krwotoku poporodowego i trwał średnio 9 minut. Iloraz szansy ryzyka wystąpienia PPH u kobiet rodzących popłód w 10, 20 i 30 minucie okresu łożyskowego wzrastał liniowo i wynosił odpowiednio 2.1, 4.3 oraz 6.2. W zapobieganiu

The Team of Experts of the Polish Society of Gynaecologists with: professor Ryszard Poręba, prof. dr hab. med. Przemysław Oszukowski, professor Jan Oleszczuk, prof. dr hab. med. Grzegorz Bręborowicz, professor Mirosław Wielgoś, professor Krzysztof Czajkowski, professor Roman Smolarczyk, professor Jarosław Kalinka, has analysed in detail the available scientific literature on the application of carbetocin in the prevention of post partum haemorrhages. The position presents the state of knowledge as for the year 2012. The team of experts reserves itself the right to up-date the present position in case of new significant scientific communications.

Despite progress that has been made in the understanding of pathomechanism of post partum haemorrhage (*postpartum haemorrhage*, PPH) and the implementation of new schemes of behaviour, the post partum haemorrhage remains still the main cause of deaths in obstetrics.

It is estimated that in 5-25% deliveries, especially operational ones carried out in regional anaesthetization, PPH criteria are fulfilled, and every 4-7 minutes worldwide one woman in labour dies due to post partum haemorrhage or its complications.

Most deaths due to PPH may be prevented. The analysis of morbidity reasons among women due to post partum haemorrhage showed that in 66% cases the main cause of obstetrical failure was the suboptimal scheme of prophylactic and therapeutic procedure. Post partum uterus atony; increased proportion of caesarean section deliveries; more frequent incidence of placenta pathology; an incorrect supervision in early post partum stage; lack of experience of medical staff in the diagnosis of severity level; threats and systemic complications due to post partum haemorrhage; lack or suboptimal peripartum prophylaxis PPH, or a delayed decision concerning therapeutic intervention (pharmacological, instrumental) – these are the main causes of lack of improvement of perinatal results. One consequence of such state is 125-166 thousands registered obstetrical deaths worldwide annually.

Post partum haemorrhages linked with subatony and uterus atony concern mostly the third stage of delivery or occur up to 2 hours from childbirth and they are the main reason of medical interventions undertaken by obstetricians, usually still in the delivery room (tab.1).

One of the most important PPH risk factors is the elongation of the third stage of delivery. Magan et al. showed a linear dependency between the duration of placenta stage, and the threat before PPH incidence. After analyzing 6588 deliveries, the authors selected a group of 335 women in labour (5.1%), who fulfilled PPH criteria. The duration of III stage of delivery in the group of women with PPH was longer by 2 minutes in comparison to women without post partum haemorrhage and lasted 9 minutes on average. The odds ratio of PPH risks in women on afterbirth delivery in the 10, 20 and 30 minute of the placenta stage was increasing linearly and amounted to 2.1, 4.3 and 6.2

**Tab. 1.** Zmodyfikowany algorytm HAEMOSTASIS

<b>Postępowanie ogólnolekarskie</b>	
<b>H</b> <i>Call for help</i>	<p>Wezwij na pomoc zespół interdyscyplinarny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anestezjolog</li> <li>• Hematolog</li> <li>• Specjalista krwiolecznictwa</li> <li>• Chirurg naczyniowy</li> <li>• Położna</li> <li>• Instrumentariuszka</li> <li>• Sanitariusze/gońcy</li> </ul>
<b>A</b> <i>Asses (vital signs, blood loss) and resuscitate</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oceń parametry życiowe, utratę krwi i podejmij działania resuscytacyjne               <ul style="list-style-type: none"> <li>– świadomość</li> <li>– ciśnienie</li> <li>– tętno</li> <li>– saturację</li> <li>– utratę krwi</li> </ul> </li> <li>• Załóż co najmniej dwa wkłucia dożylnie</li> <li>• Pobierz krew na badania laboratoryjne</li> <li>• Rozpocznij płynoterapię</li> <li>• Realizuj zasadę „złotej godziny”</li> </ul>
<b>E</b> <i>Establish aetiology, ecobolics, ensure availability of blood</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Określ przyczynę PPH Zasada 4 x „T” (tone, tissue, trauma, thrombin)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– oceń napięcie macicy</li> <li>– wyklucz tamponadę macicy skrzepami i/lub obecność tkanek płodu</li> <li>– wyklucz uraz tkankowy (pochwa, szyjka macicy, macica)</li> <li>– wyklucz zaburzenia układu krzepnięcia/fibrinolizy</li> </ul> </li> <li>• Zabezpiecz/określ konieczność zastosowania lub podaj leki uterotoniczne (oksytocyna, karbetocyna, ergometryna, syntometryna, prostaglandyny)</li> <li>• Zabezpiecz krew/produkty krwiopochodne/rekombinowany czynnik VII/czynniki zespołu protrombiny lub rozważ ich podanie</li> </ul>
<b>M</b> <i>Massage uterus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indukuj skurcz macicy przez masaż</li> </ul>
<b>O</b> <i>Oxytocin infusion, prostaglandins (intravenous, rectal, intramuscular, intramyometrial)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podaj oksytocynę, prostaglandyny (iv, ir, im, do mięśnia macicy)</li> </ul>
<b>Postępowanie zabiegowe</b>	
<b>S</b> <i>Shift to operation theatre</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zabezpiecz gotowość sali operacyjnej</li> <li>• Ucisk macicy – chwyt dwuręczny Hamiltona</li> </ul>
<b>T</b> <i>Tissue and trauma to be excluded</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Setonaż macicy/balonikowanie po wykluczeniu tamponady macicy skrzepami/pozostałościami płodu i/lub urazu tkankowego</li> </ul>
<b>A</b> <i>Apply compression sutures</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Załóż szwy kompresyjne na macicę</li> </ul>
<b>S</b> <i>Systematic pelvic devascularisation</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpocznij systematyczną dewaskularyzację miednicy mniejszej (naczynia maciczne, jajowodowe, biodrowe wewnętrzne)</li> </ul>
<b>I</b> <i>Interventional radiology</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiologia interwencyjna – embolizacja</li> </ul>
<b>S</b> <i>Subtotal or total abdominal hysterectomy</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amputacja nadszyjkowa/hysterektomia</li> </ul>

**Tab. 1.** Modified algorithm  
HAEMOSTASIS

General medical procedure	
<b>H</b> <i>Call for help</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Call for help at a interdisciplinary team:</li> <li>• Anesthesiologist</li> <li>• Hematologist</li> <li>• Specialist for blond therapy</li> <li>• Vascular surgeon</li> <li>• Childbirth assistant</li> <li>• Operating room nurse</li> <li>• medics/messenger</li> </ul>
<b>A</b> <i>Asses (vital signs, blood loss) and resuscitate</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluate life parameters, blood loss and undertake resuscitation actions               <ul style="list-style-type: none"> <li>– conscience</li> <li>– pressure</li> <li>– heart rate</li> <li>– saturation</li> <li>– blood loss</li> </ul> </li> <li>• Insert a needle at least two times to the vein</li> <li>• Take a blood sample for laboratory tests</li> <li>• Start liquid therapy</li> <li>• Put the principle of 'golden hour' into practice</li> </ul>
<b>E</b> <i>Establish aetiology, ecboolics, ensure availability of blood</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Define the cause of PPH The principle 4 x "T" (tone, tissue, trauma, thrombin)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Evaluate the uterine pressure</li> <li>– Exclude uterine tamponade with clots and/or the presence of afterbirth tissues</li> <li>– Exclude tissue trauma (vagina, uterine cervix, womb)</li> <li>– Exclude the disorders of the coagulation system /fibrinolysis</li> </ul> </li> <li>• Secure/define the necessity to apply or administer uterotonic drugs (oxytocin, carbetocin, ergometrine, syntometrine, prostaglandine)</li> <li>• Secure the blood/hematogenous products/the recombinant factor VII/factors of prothrombin syndrome or consider their administration</li> </ul>
<b>M</b> <i>Massage uterus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induce uterine contraction through massage</li> </ul>
<b>O</b> <i>Oxytocin infusion, prostaglandins (intravenous, rectal, intramuscular, intramyometrial)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administer oxytocin, prostaglandin (iv, ir, im, to the uterine muscle)</li> </ul>
Instrumental procedure	
<b>S</b> <i>Shift to operation theatre</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secure the readiness of the operating theatre</li> <li>• The compression of uterus – Hamilton's bimanual manœuvre</li> </ul>
<b>T</b> <i>Tissue and trauma to be excluded</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disinsection of the uterus/balloon therapy of the uterus after excluding uterus tamponade with clots/afterbirth residue and/or tissue trauma</li> </ul>
<b>A</b> <i>Apply compression sutures</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apply compression sutures on the uterus</li> </ul>
<b>S</b> <i>Systematic pelvic devascularisation</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Start systematic devascularization of lesser pelvis (uterus, tubal, internal iliac vessels)</li> </ul>
<b>I</b> <i>Interventional radiology</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventional radiology – embolization</li> </ul>
<b>S</b> <i>Subtotal or total abdominal hysterectomy</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overcervix amputation/hysterectomy</li> </ul>

krwotokom poporodowym istotna jest zarówno wczesna identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia PPH, jak i odpowiednie postępowanie profilaktyczne (tab.2).

Ryzyko wystąpienia PPH w III okresie porodu można zmniejszyć podejmując aktywne działania polegające na:

- wczesnym podaniu leku uterotonicznego, optymalnie w ciągu minuty od urodzenia dziecka;
- wczesnym odpępleniu;
- delikatnym pociąganiu za pępowinę przy jednoczesnym masażu dna macicy [Leduc D et al. 2009].

U pacjentek z grupy wysokiego ryzyka PPH istnieje bezwzględna konieczność profilaktycznego zastosowania preparatów uterotonicznych efektywnie obkurczających mięśnie macicy (tab.3).

### KARBETOCYNA (PABAL)

Karbetocyna (Pabal) jest od kilku lat stosowana w Polsce w profilaktyce krwotoku poporodowego u kobiet rodzących przez cięcie cesarskie. Karbetocyna [1-deamino-1 karbo-2- tyrozyno (O-metyl)-oksytocyna] jest selektywnym agonistą receptora oksytocynowego o przedłużonym działaniu, wynikającym ze zwiększonej odporności na degradację enzymatyczną.

Karbetocyna indukuje rytmiczne skurcze macicy, zwiększa ich częstość, amplitudę oraz napięcie mięśniówki macicy. Dożylny (8-30µg) lub domięśniowy (10-70µg) podanie karbetocyny wywołuje tępcowy skurcz macicy trwający średnio 11 minut. Po podaniu dożylnym skurcz macicy występuje natychmiast, a jego amplituda i siła przewyższa efekt uterotoniczny uzyskany po zastosowaniu oksytocyny. Rytmiczna czynność skurczowa zachowana jest co najmniej przez okres 60 minut, a w przypadku iniekcji domięśniowej jest dwukrotnie dłuższa. Okres półtrwania dla karbetocyny wynosi około 40 minut i jest 4-10 razy dłuższy w porównaniu z oksytocyną.

Karbetocyna zarejestrowana jest w Polsce do stosowania dożylnego w prewencji PPH, w przypadku porodu drogą cięcia cesarskiego, w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym. Wielu klinicystów wykracza jednak poza to zastosowanie, poszerzając je o podawanie karbetocyny w porodach drogami natury, w postaci iniekcji dożylnych lub też domięśniowej.

Zakres dawki terapeutycznej karbetocyny mieści się w granicach 75-125µg. Optymalna profilaktyczna dawka uterotoniczna karbetocyny dla zastosowań klinicznych, zarówno dla porodów drogami natury, jak i zabiegowych, wynosi 100mg dla podania dożylnego. Dawka leku stosowanego domięśniowo może być indywidualizowana, ale nie powinna przekraczać 200mg. Biodostępność karbetocyny po iniekcji domięśniowej wynosi 80%, a jej maksymalne stężenie obserwowane jest po ok. 30 minutach. Karbetocynę podaje się powoli (60 sekund) bezpośrednio po wydobyciu dziecka z macicy, a w przypadku porodu pochwowego, po uro-

respectively. In preventing post partum haemorrhages, both an early identification of PPH risk factors and a correct prophylactic procedure are essential (tab.2).

PPH risk in the III stage of delivery may be reduced when undertaking active operations consisting in:

- early administration of uterotonic agent, optimally within one minute from childbirth;
- early cutting of the umbilical cord;
- delicate pulling of the umbilical cord with simultaneous massage of the fundus of the uterus [Leduc D et al. 2009].

In patients from the group of high PPH risk, there is an absolute necessity of prophylactic application of uterotonic agents, effectively constricting the myometrium (tab.3).

### CARBETOCIN (PABAL)

Carbetocin (Pabal) has been applied in Poland for several years in the prophylaxis of post partum haemorrhage in women with caesarian section. Carbetocin [1-deamino-1 carbo-2- tyrosin (O-metyl)-oxytocin] is a selective agonist of oxytocin receptor with a prolonged action, resulting from an increased resistance to enzymatic degradation.

Carbetocin induces rhythmic uterus contractions, increases its frequency, the amplitude and tension of uterus muscle. Intravenous (8-30µg) or intramuscular (10-70µg) administration of carbetocin causes a titanic contraction of the uterus lasting 11 minutes on average. After intravenous administration, uterus contraction occurs at once, and its amplitude and strength exceeds the post-oxytocin uterotonic effect. The rhythmic contraction activity is kept for at least 60 minutes, and in case of intramuscular injection it is twice longer. The half-life of carbetocin is around 40 minutes and 4-10 times longer in comparison to oxytocin.

Carbetocin is registered in Poland for intravenous use in PPH prevention, in case of caesarean section, in extrameningeal or subarachnoid anesthetization. Many clinicians fall outside this application, widening it with administration of carbetocin in vaginal deliveries, in the form of intravenous or intramuscular injection.

The range of carbetocin therapeutic dose is between 75-125µg. The optimal prophylactic uterotonic dose of carbetocin for clinical applications, both for vaginal and instrumental deliveries, is 100mg for intravenous administration. The dose of the drug administered intravenously may be individualized, but should not exceed 200mg. Carbetocin bioavailability after intravenous injection is 80%, and its maximal concentration is observed after around 30 minutes. Carbetocin is administered slowly (60 seconds) directly after taking the baby out of the uterus, and in case of vaginal delivery, after giving birth to the child up to the angle of scapula. The medicine should be administered as

**Tab. 2.** Czynniki ryzyka wystąpienia PPH

	<b>Mechanizm etiologiczny</b>	<b>Czynniki ryzyka</b>
<b>Napięcie Zaburzenia obkurczania mięśnia macicy</b>	Nadmierne rozciągnięcie macicy	Wielowodzie Cięża wielopłodowa Makrosomia
	Oslabienie czynności skurczowej macicy	Gwałtowny poród Przedłużony poród Wielorodność Stymulacja czynności skurczowej oksytocyną
	Terapia lekami o działaniu tokolitycznym	Siarczan magnezu Nifedypina Salbutamol Anestetyki
	Nieprawidłowości anatomiczne/czynnościowe macicy	Mięśniaki Łożysko przodu Wady rozwojowe macicy
	Nadmierne wypełnienie pęcherza moczowego	Anestetyki wziewne Nitrogliceryna
<b>Tkanka Skrzepy krwi/fragmenty płodu w macicy</b>	Patologia łożyska (łożysko przetrastające/wrastające) Zatrzymane błony płodowe lub dodatkowy zrazik łożyska Tamponada macicy skrzepami krwi	Poród niekompletnego płodu Zabiegi na macicy w wywiadzie Wielorodność Nieprawidłowy obraz łożyska w USG
<b>Uraz Pochwa, szyjka macicy, macica</b>	Pęknięcie szyjki, pochwy, krocza	Gwałtowny poród Poród zabiegowy
	Rozległy uraz macicy podczas cięcia cesarskiego	Nieprawidłowe położenie płodu Zaawansowany poród
	Pęknięcie macicy	Zabiegi na macicy w wywiadzie Nadmierna czynność skurczowa macicy
	Wynicowanie macicy	Wielorodność Łożysko w dnie Zbyt silne pociąganie za pępowinę
<b>Zaburzenia krzepnięcia/fibrynolizy</b>		
<b>Schorzenia obecne przed porodem</b>	Skrzepy krwi w macicy Hemofilia A Choroba Von Willenbranda	Wywiad w kierunku wrodzonych zaburzeń układu krzepnięcia Choroby wątroby
	Terapia antykoagulantami	Obciążony wywiad w kierunku zakrzepicy/zatorowości
<b>Schorzenia nabyte w ciąży</b>	Idiopatyczna plamica małopłytkowa Trombocytopenia na tle pre-eklampsji DIC	Wybroczyny Podwyższone ciśnienie krwi
	Nadciśnienie w ciąży	Podwyższone ciśnienie krwi
	Wewnątrzmaciczne obumarcie płodu	Rozpad tkanek płodu
	Sepsa	Gorączka, neutrofilia/neutropenia
	Przedwczesne oddzielenie łożyska	Krwawienie z dróg rodnych
	Zator wodami płodowymi	Wstrząs hemodynamiczny

**Tab. 2.** Risk factors of PPH incidence

	<b>Etiological mechanizm</b>	<b>Risk factors</b>
<b>Tension Disorders of constricting womb muscle</b>	Excessive stretching of the uterus	Hydramniosis Multiple pregnancy Macrosomia
	Asthenia of systolic function of the uterus	Sudden delivery Extender delivery Multiple Stimulation of the systolic function with oxytocin
	Therapy with tocolytic drugs	Magnesium sulphate Nifedipine Salbutamol Anaesthetics
	Anatomical irregularities/functional irregularities of the uterus	Fibroids Placenta previa Malformations of the uterus
	Excessive volume of the urinary bladder	Inhalatory anaesthetics Nitroglycerin
<b>Tissue Blood clots/afterbirth elements in the uterus</b>	Placenta pathology (placenta percreta/placenta increta) Foetal membranes at rest or additional lobule of the placenta Uterus tamponade with blood clots	Delivery of the incomplete afterbirth Interventions on the uterus in medical history Multiple delivery Incorrect image of the placenta in the echography
<b>Trauma Vagina, cervix of uterus, uterus</b>	Rupture of cervix, vagina, crutch	Sudden delivery Interventional delivery
	Extensive uterus trauma during caesarean section	Incorrect fetus position Advanced delivery
	Metrorrhexis	Interventions on the uterus in the medical history. Excessive systolic function of the uterus
	Inversion of uterus	Multiple. Placenta in the fundus of the uterus Excessive pulling of the umbilical cord
<b>Coagulation disorders/fibrinolysis</b>		
<b>Illnesses present before the delivery</b>	Blood clots in the uterus Hemophilia A Von Willenbrand disease	Interview towards innate disorders of the coagulation system Liver diseases
	Therapy with anti-coagulants	Medical history with thrombosis/embolism
<b>Conditions acquired during pregnancy</b>	Idiopathic thrombocytopenic purpura Trombocytopeny against preeclampsia DIC	Ecchymosis High blood pressure
	Hypertension during pregnancy	High blood pressure
	Fetal death in utero (FDIU)	Disintegration of fetal tissues
	Sepsa	Fever, neutrophilia/neutropenia
	Premature separation of placenta	Bleeding from the genital tract
	Embolism with foetal waters	Hemodynamic concussion

dzeniu dziecka po kąt łopatki. Lek należy podać jak najszybciej po urodzeniu dziecka, najlepiej przed urodzeniem łożyska.

Efekt kliniczny 100µg dożylnego bolusa karbetocyny porównywalny jest z działaniem zaobserwowanym dla 16 godzinnej infuzji 32.5 j. oksytocyny. Z tego powodu karbetocyny nie podaje się przed urodzeniem dziecka, ponieważ działanie obkurczające macicę utrzymuje się przez kilka godzin po iniekcji pojedynczej dawki, w odróżnieniu od oksytocyny, której efekt uterotoniczny zanika w ciągu kilku minut od zakończenia wlewu.

Boucher i wsp. oraz Dansereau i wsp. porównali karbetocynę z oksytocyną pod kątem efektywności uterotonicznej mierzonej utratą krwi oraz bezpieczeństwa terapii. U kobiet rodzących elektywnym cięciem cesarskim utrata krwi > 200 ml rzadziej była obserwo-

quick as possible after childbirth, preferably before the delivery of the placenta.

The clinical effect of 100mg of intravenous carbetocin bolus is comparable to the action observed for a 16 hour-infusion of 32.5 units of oxytocin. That is why oxytocin is not administered before the delivery of the child, as the constricting action of the uterus remains still for a few more hours after the injection of the single dose, unlike oxytocin whose uterotonic effect disappears several minutes after the end of enema.

Voucher et al. and Dansereau et al. compared carbetocin with oxytocin as for the uterotonic effectiveness measured with blood loss and therapy safety. In women with elective caesarean section, blood loss > 200 ml was less frequently observed after administration of carbetocin (53% vs 79%). Carbetocin in a single dose

**Tab. 3.** Porównanie wybranych leków uterotonicznych stosowanych w profilaktyce PPH

	Zalety	Wady
<b>Karbetocyna</b>	Podawana w pojedynczej dawce 100 µg efektywnie zapobiega PPH Szybki początek/długi czas działania Zmniejsza konieczność zastosowania ratunkowego leczenia uterotonicznego Wydłuża okres do rozpoczęcia dodatkowego leczenia uterotonicznego Dobra tolerancja leczenia	Koszty terapii W większości krajów zarejestrowany do profilaktyki PPH u pacjentek po cięciu cesarskim
<b>Oksytocyna</b>	Wysoka efektywność w zapobieganiu i leczeniu PPH Szybki początek działania Dobra tolerancja leczenia	Krótki okres półtrwania Długotrwały efekt uterotoniczny jedynie po zastosowaniu leku w ciągłej infuzji dożylniej Odsetek epizodów interwencyjnego podania leków uterotonicznych jest wyższy w porównaniu do karbetocyny
<b>Misoprostol</b>	Stabilny w temperaturze pokojowej Może być podawany doustnie/dopochwowo/doodbytniczo Tani	Brak wskazań rejestracyjnych do leczenia PPH Częste działania niepożądane (gorączka, dreszcze) Kolejna dawka nie może być podana wcześniej niż po upływie 2 godzin od poprzedniej Metabolity przechodzą do mleka matki Ryzyko wystąpienia epizodu ciężkiego PPH jest wyższe pomimo efektu uterotonicznego Pacjentki częściej wymagają interwencyjnej terapii uterotonicznej
<b>Ergometryna</b>	Wysoka efektywność w zapobieganiu PPH Czas działania dłuższy w porównaniu do oksytocyny	Działania niepożądane obserwowane częściej niż po karbetocynie i oksytocynie (ból głowy, nudności, wymioty, nadciśnienie) Przeciwwskazania do terapii u kobiet z nadciśnieniem, stanem przedrzucawkowym i rzucawką Wyższy odsetek interwencji z powodu zatrzymania/nieoddzielenia łożyska w macicy



wana po podaniu karbetocyny (53% vs 79%). Karbetocyna w jednorazowej dawce 100mg efektywniej zapobiegała atonii poporodowej niż schemat oparty na bolusie 5 j. oksytocyny z podtrzymującą infuzją 20 j. oksytocyny przez 8 godzin. Pacjentki leczone karbetocyną rzadziej wymagały podawania innych leków uterotonicznych.

Borruto i wsp. ocenili efektywność uterotoniczną jednorazowej dawki karbetocyny (100µg iv/bolus) z ciągłym dożylnym wlewem 10 j. oksytocyny (120 minut) w zapobieganiu PPH u kobiet po cięciu cesarskim (n=104). U rodzących bez PPH średnia utrata krwi po podaniu karbetocyny była o 30 ml niższa w porównaniu do leczonych oksytocyną. Po zastosowaniu karbetocyny odsetek kobiet z utratą krwi > 500 ml był o 26% niższy od odnotowanego dla grupy z profilak-

100mg was more effectively preventing post partum atony than the scheme based on bolus 5 units of oxytocin with supportive infusion 20 units of oxytocin for 8 hours. Patients treated with carbetocin were less frequently requiring administration of other uterotonic drugs.

Borruto et al. evaluated uterotonic effectiveness of a single dose of carbetocin (100mg iv/bolus) with a constant intravenous enema of 10 units of oxytocin (120 minutes) in PPH prevention in women after C-section (n=104). In women in labour without PPH, the average blood loss after administration of carbetocin was lower by 30 ml in comparison to those treated with oxytocin. After application of carbetocin, the proportion of women with blood loss > 500 ml was by 26% lower than the one reported in the group with oxytocin

**Tab. 3.** Comparison of chosen uterotonic agents applied in PPH prophylaxis

	<b>Advantages</b>	<b>Disadvantages</b>
<b>Carbetocin</b>	Administered in single dosage 100 µg it prevents PPH effectively Quick beginning/long time of action It reduces the necessity to apply rescue treatment with the uterotonic agent It elongates the period to the start of additional uterotonic treatment Good therapy tolerance	Costs of the therapy In most countries it is registered for PPH prophylaxis in patients after C-section
<b>Oxytocin</b>	High effectiveness in the prevention and treatment of PPH Quick start of the action Good therapy tolerance	Short half-life period Long-lasting uterotonic effect only after administration of the drug in constant intravenous infusion The proportion of events with intervention administration of uterotonic agents is higher in comparison to carbetocin
<b>Misoprostol</b>	Stable in room temperature Oral/intravaginal/clysmas administration Cheap	Lack of registration indications for PPH treatment Frequent adverse effects (fever, shivers) The subsequent dose cannot be administered earlier than 2h after the previous dose Metabolites permeate to the milk of the mother The risk of serious PPH event is higher despite uterotonic effect Patients more frequently require intervention uterotonic therapy
<b>Ergometries</b>	High effectiveness in the prevention of PPH Action time longer in comparison to oxytocin	Side effects are more frequently observed than after carbetocin and oxytocin (headaches, nausea, vomiting, hypertension) Contraindications for therapy in women with hypertension, pre-eclampsia and eclampsia Higher proportion of interventions due to the stop/lack of separation of the placenta in the uterus

tyką oksytocynową ( $p=0.05$ ). U kobiet leczonych karbetocyną, już w pierwszej dobie po cięciu cesarskim dynamika poporodowej inwolucji macicy była szybsza ( $p<0.05$ ). Okoloporodowy bolus karbetocyny zmniejszał częstość wykonywania interwencyjnego masażu macicy ( $p<0.01$ ). Po profilaktycznym podaniu oksytocyny aż 57.7% położnic wymagało zastosowania dodatkowych rękoczynów hemostatycznych. Interwencyjnego podania leków uterotonicznych wymagało jedynie 3.8% rodzących z wdrożoną profilaktyką karbetocyną. W grupie kobiet zabezpieczonych przed wystąpieniem PPH oksytocyną odsetek ten był prawie trzykrotnie wyższy (9.6%,  $p<0.01$ ). Ryzyko niepowodzenia uterotonicznego po profilaktycznym podaniu karbetocyny było 1.86 krotnie niższe w porównaniu do schematu opartego na ciągłej dożylniej infuzji oksytocyną.

Attilakos i wsp. w randomizowanym badaniu klinicznym na grupie 6000 ciąż zakończonych elektywnym cięciem cesarskim udokumentowali korzystne działanie karbetocyny w profilaktyce krwotoku poporodowego. W grupie leczonych karbetocyną odsetek rodzących wymagających dodatkowego leczenia uterotonicznego, w porównaniu do pacjentek leczonych oksytocyną, był niższy (33.5% vs 45.5%). Dotyczyło to dodatkowego zastosowania leków obkurczających macicę zarówno w zapobieganiu, jak i leczeniu PPH. Nie wykazano różnic pomiędzy karbetocyną a oksytocyną w częstości występowania krwotoków poporodowych, konieczności przetoczeń preparatów krwi oraz w stężeniu hemoglobiny po 24 godzinach od porodu. W żadnej z badanych grup nie odnotowano wtórnego epizodu PPH. Protokół badania wykluczał zastosowanie karbetocyny u pacjentek z łożyskiem przodującym, przedwcześnie oddzielającym się oraz w przypadku ciąż wielopłodowych ze względu na trudności w rekrutacji wystarczającej do analizy statystycznej liczby ciężarnych.

Dożylnie lub domięśniowe podanie karbetocyny podczas III okresu porodu drogami natury jest skuteczną metodą prewencji PPH. Łączny odsetek kobiet z pojedynczym czynnikiem ryzyka PPH wymagających interwencyjnego podania leków uterotonicznych lub masażu macicy po podaniu karbetocyny (iv) był niższy do odnotowanego w grupie zabezpieczanej dwugodzinną infuzją 10 j. oksytocyny (44.6% vs 63.6%,  $p<0.025$ ,  $n=160$ ).

Askar i wsp. wykazali, że podanie karbetocyny u kobiet rodzących drogą pochwową jest efektywną metodą zapobiegania PPH. W prospektywnym, randomizowanym badaniu u kobiet rodzących po 37. tygodniu, poporodowa utrata krwi po podaniu 100µg karbetocyny podanym bezpośrednio po wytoczeniu przedniego barku płodu, była istotnie niższa o w porównaniu do pacjentek, u których w profilaktyce PPH zastosowano syntometrynę.

Metaanaliza bazy danych Cochrane z 2012 roku potwierdza wyższą efektywność karbetocyny w porównaniu do oksytocyny lub syntometryny, w zapobieganiu PPH, zmniejszeniu zapotrzebowania na interwen-

prophylaxis ( $p=0.05$ ). In women treated with carbetocin, already 24h after C-section, the dynamics of post partum involutory process of the uterus was quicker ( $p<0.05$ ). The perinatal carbetocin bolus was reducing the frequency of making intervention uterus massage ( $p<0.01$ ). After prophylactic administration of oxytocin, as many as 57.7% obstetricians required application of additional hemostatic manoeuvres. The intervention administration of uterotonic drugs was required only by 3.8% women in labour with instituted carbetocin prophylaxis. In the group of women secured against PPH incidence, this proportion was almost three times higher (9.6%,  $p<0.01$ ). The risk of uterotonic failure after prophylactic administration of carbetocin was 1.86 times lower in comparison to the scheme based on constant intravenous infusion with oxytocin.

Attilakos et al., in randomized clinical examination on a group of 6000 pregnancies ended with elective C-section, reported a profitable carbetocin action in the prophylaxis of post partum haemorrhage. In the group with carbetocin, the proportion of women in labour requiring additional uterotonic treatment, in comparison to patients treated with oxytocin, was lower (33.5% vs 45.5%). It concerned the additional application of medicines constricting the uterus both in PPH prevention and treatment. We did not show differences between carbetocin and oxytocin in the frequency of post partum haemorrhages incidence, necessity to transfuse blood preparations and in the concentration of haemoglobin within 24h after the delivery. In none of the examined groups did we report a secondary PPH episode. The minutes of the examination excluded the application of carbetocin in patients with placenta previa, separating itself prematurely and in case of multiple pregnancies due to difficulties in recruiting a sufficient number of pregnant women for statistical analysis.

Intravenous or intramuscular administration of carbetocin during stage III of vaginal delivery is an effective method against PPH. The total proportion of women with single PPH risk factor requiring intervention administration of uterotonic agents or uterus massage after administration of carbetocin (iv) was lower than the one recorded in the group protected with a 2h infusion of 10 units of oxytocin (44.6% vs 63.6%,  $p<0.025$ ,  $n=160$ ).

Askar et al. showed that the administration of carbetocin in women with vaginal delivery is an effective method preventing PPH. In a prospective, randomized study in women giving birth after the 37. week, the post partum haemorrhage after administration of 100mg carbetocin applied directly after taking out the front shoulder of the fetus was significantly lower in comparison to patients in whom syntometrine was applied in the prophylaxis of PPH.

Meta-analysis of Cochrane data base from 2012 confirm the high effectiveness of carbetocin - in comparison to oxytocin or syntometrine - in the prevention of PPH, reduction of demand for interventional utero-

cyjne leczenie uterotoniczne, czy konieczność ręcznej stymulacji skurczu macicy, zarówno po cięciu cesarskim, jak i porodzie drogami natury (tab.4).

Wytyczne Kanadyjskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (SOGC) z 2009 roku dotyczące rekomendowanego postępowania u rodzących z ryzykiem wystąpienia PPH zalecają obligatoryjnie aktywne prowadzenie III okresu porodu (stopień rekomendacji I-A). Oksytocyna (10 j. i.m.) jest preferowaną metodą prewencji PPH u kobiet rodzących drogami natury z niskim ryzykiem krwotoku poporodowego (stopień rekomendacji I-A). Alternatywą dla tego postępowania jest ciągła infuzja 20-40 j. oksytocyny/1000 ml roztworu z szybkością 150 ml/godzinę (stopień rekomendacji I-B). Dożylny bolus 5-10 j. oksytocyny podawanej przez okres 60-120 sekund jest opcją dla ciągłego wlewu oksytocyny po porodzie pochwowym, ale nie jest zalecany jako prewencja PPH po cięciu cesarskim (stopień rekomendacji II-B). Dożylna iniekcja 100mg karbetocyny podawanej w czasie nie krótszym niż 60 sekund jest aktualnie postępowaniem z wyboru w zapobieganiu PPH u kobiet po elektywnym cięciu cesarskim. Takie leczenie zmniejsza istotnie zapotrzebowanie na interwencyjne podanie uterotoników w okresie około- i kooperacyjnym i zastępuje dotychczasowy schemat oparty na ciągłym wlewie oksytocyny (stopień rekomendacji I-B). Dla kobiet rodzących drogami natury z jednym czynnikiem ryzyka PPH domięśniowe podanie karbetocyny zmniejsza odsetek ręcznej stymulacji naskurczowej macicy, oraz efektywniej zapobiega PPH w porównaniu do schematu opartego na ciągłym wlewie z oksytocyną (stopień rekomendacji I-B).

Wytyczne międzynarodowych towarzystw ginekologów i położników rekomendują karbetocynę, jako lek z wyboru u pacjentek rozwiązywanych drogą cięcia cesarskiego. WHO, NICE, RCOG wskazują na wysoką, porównywalną z oksytocyną efektywność karbetocyny w profilaktyce PPH, a za jedyny czynnik limitujący jej powszechną rekomendację u rodzących uznają koszty terapii. SOGC (Kanada) oraz CENETEC (Meksyk) wskazują na karbetocynę, jako na lek z wyboru lub zalecany w profilaktyce PPH u wszystkich rodzących.

W przypadku utrzymywania się krwawienia z macicy po podaniu karbetocyny, należy dążyć do ustalenia przyczyny i podjąć właściwe działania terapeutyczne (tab.1).

Karbetocynę podaje się jednorazowo. W przypadku utrzymującej się subatonii lub atonii macicy i wynikającego stąd nadmiernego krwawienia, należy rozważyć dodatkowe leczenie uterotoniczne (np. oksytocyną i/lub ergometryną). Aktualnie nie dysponujemy wiarygodnymi danymi dotyczącymi podawania dodatkowych dawek karbetocyny, jak również stosowania karbetocyny w przypadku atonii macicy utrzymującej się po uprzednim podaniu oksytocyny (tab.3).

Karbetocyna przenika w śladowych ilościach do mleka. U karmiących piersią matek obecność karbe-

tonic treatment, or necessity of hand stimulation of uterus constriction, both after C-section and vaginal delivery (tab.4).

The guidelines of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) from 2009 concerning the recommended proceedings in women in labour with risk of PPH incidence recommend an obligatory active carrying out of III stage of delivery (level of recommendation I-A). Oxytocin (10 units i.m.) is a preferred preventive PPH method in women with vaginal delivery with a low risk of post partum haemorrhage (level of recommendation I-A). One alternative for such procedure is constant infusion of 20-40 units of oxytocin/1000 ml of solution at a speed of 150 ml/hour (level of recommendation I-B). The intravenous bolus 5-10 units of oxytocin administered for a period of 60-120 seconds is an option for constant enema of oxytocin after vaginal delivery, but it is not recommended as a method against PPH after C-section (level of recommendation II-B). Intravenous injection of 100mg carbetocin administered at a time not shorter than 60 second is at present a proceeding of choice in the prevention of PPH in women after elective caesarean section. Such treatment reduces significantly the demand for emergency administration of uterotonic agents in the perinatal and post operative period. It also replaces the scheme used so far, based on constant oxytocin enema (level of recommendation I-B). For women with vaginal delivery and with one PPH risk factor, the intramuscular administration of carbetocin reduces the proportion of hand constriction stimulation of the uterus, and it prevents PPH more effectively in comparison to the scheme based on constant oxytocin enema (level of recommendation I-B).

The guidelines of the international societies of obstetricians and gynaecologists recommend carbetocin as a medicine of choice in patients with C-section. WHO, NICE, RCOG indicate a high effectiveness of carbetocin in PPH prophylaxis, comparable to oxytocin, and the only factor limiting its wide recommendation in women in labour are the costs of the therapy. SOGC (Canada) and CENETEC (Mexico) indicate carbetocin as a drug of choice or recommend it in PPH prophylaxis in all women in labour.

If the haemorrhage from the uterus does not stop after administration of carbetocin, we should try to find the cause and undertake proper therapeutic actions (tab.1).

Carbetocin is administered on a one-off basis. If uterus subatony or atony do not subside and so the haemorrhage is abundant, one should consider additional uterotonic treatment (e.g. with oxytocin and/or ergometrine). At present, we do not have credible data concerning the administration of additional doses of carbetocin, and those concerning the application of carbetocin in case of uterus atony not receding after previous administration of oxytocin (tab.3).

Carbetocin permeates to the milk in minute quantities. In breast-feeding mothers, the presence of carbe-

**Tab. 4.** Porównanie karbetocyny z oksytocyną, syntometryną i placebo dla wybranych parametrów końcowych – metaanaliza bazy Cochrane 2012

	<b>Karbetocyna vs</b>		
	<b>Oksytocyna</b>	<b>Syntometryna</b>	<b>Placebo</b>
<b>Krwawienie poporodowe (PPH)</b>	C.C: Ryzyko PPH niższe w grupie leczonych karbetocyną (RR 0.55, n=820) PSN: Ryzyko PPH porównywalne (RR 0.95, n=131)	Utrata krwi > 500 ml: <1000 ml Ryzyko PPH porównywalne (RR 1.0, n=1030) Utrata krwi > 1000 ml Ryzyko PPH porównywalne (RR 0.5, n=910)	Brak danych
<b>Potrzeba zastosowania dodatkowego leczenia uterotonicznego</b>	C.C: Podanie karbetocyny wyraźnie zmniejsza częstość ratunkowego leczenia uterotonicznego (RR:0.62, n=1173) PSN: Odsetek interwencyjnego zastosowania leków uterotonicznych po podaniu karbetocyny lub oksytocyny był zbliżony (RR:0.93, n=160) Odsetek atonii po zastosowanym leczeniu uterotonicznym: Karbetocyna: 8% Oksytocyna:18% (p<0.0001)	C.C: Brak danych PSN: Odsetek interwencyjnego zastosowania leków uterotonicznych po podaniu karbetocyny lub syntometryny był zbliżony (RR:0.83, n=1030)	Podanie karbetocyny wyraźnie zmniejsza częstość ratunkowego leczenia uterotonicznego (RR:0.18, n=119)
<b>Konieczność przetoczenia krwi</b>	C.C: Brak różnic pomiędzy badanymi grupami (n=377)	Brak różnic pomiędzy badanymi grupami (n=910)	Brak danych
<b>Nasilenie krwawienia poporodowego mierzone zmianą parametrów hematologicznych (hemoglobiny/hematokrytu)</b>	C.C: Utrata krwi większa w grupie leczonej oksytocyną (n=161). Zauważalny, ale nieistotny spadek stężenia HgG w grupie leczonej oksytocyną PSN: Utrata krwi zbliżona (n=160) Zauważalny, ale nieistotny spadek stężenia HgG w grupie leczonej oksytocyną HCT: Brak różnic pomiędzy grupami (n=160)	Utrata krwi większa w grupie leczonej syntometryną (n=1030) Dla kobiet z czynnikami ryzyka PPH utrata krwi była wyższa (n=120) Dla kobiet bez czynników ryzyka PPH utrata krwi była zbliżona (n=910)	Brak danych
<b>Potrzeba zastosowania rękoczynów położniczych w celu zahamowania krwawienia poporodowego</b>	Po podaniu karbetocyny częstość interwencji położniczych (masaż macicy) była niższa zarówno u kobiet po c.c jak i rodzących siłami natury	Brak danych	Napięcie mięśnia macicy było wyższe po 20 minutach w grupie leczonej karbetocyną. Wysokość dna macicy oraz nasilenie odchodów z macicy były porównywalne
<b>Działania niepożądane</b>	Częstość i profil działań niepożądanych zbliżona, zarówno u pacjentek po c.c jak i rodzących siłami natury. Kobiety leczone karbetocyną po porodzie pochwowym rzadziej zgłaszały bóle głowy, nudności i wymioty (ns, n=160).	Po podaniu karbetocyny rzadziej obserwowano nudności i wymioty (n=1030), drżenia (n=490), poty (n=370), dyskomfort bólowy macicy/podbrzusza, dreszcze lub uderzenia gorąca. Karbetocyna rzadziej indukowała wzrost wartości ciśnienia tętniczego krwi >140/90 mmHg, w 30 (n=570) i 60 (n=540) minucie od podania leku.	W grupie z karbetocyną odnotowano uderzenia gorąca, dyskomfort bólowy podbrzusza, świąd, tachykardię, niższe wartości ciśnienia rozkurczowego
<b>Średnie koszty leczenia uterotonicznego u pacjentek z PPH</b>	Karbetocyna: 3874 USD Oksytocyna: 4944 USD	Brak danych	Nie dotyczy

**Tab. 4.** Comparison of carbetocin and oxytocin, syntometrine and placebo for chosen final parameters – metaanalysis of Cochrane 2012 base

	Carbetocin vs		
	Oxytocin	Syntometrine	Placebo
<b>Post partum haemorrhage (PPH)</b>	C.C: PPH risk lower in the group of patients treated with carbetocin (RR 0.55, n=820) PSN: comparable PPH risk (RR 0.95, n=131)	Blood loss > 500 ml: <1000 ml Comparable PPH risk (RR 1.0, n=1030) Blood loss > 1000 ml Comparable PPH risk (RR 0.5, n=910)	Lack of data
<b>Need to apply an additional uterotonic treatment</b>	C.C: The administration of carbetocin explicitly reduces the frequency of rescue treatment with a uterotonic agent (RR:0.62, n=1173) PSN: The proportion of intervention administration of uterotonic agents after applying carbetocin or oxytocin was comparable (RR:0.93, n=160) Atony proportion of after administered uterotonic treatment: Carbetocin: 8% Oxytocin:18% (p<0.0001)	C.C: Lack of data PSN: The proportion of intervention administration of uterotonic agents after applying carbetocin or oxytocin was comparable (RR:0.83, n=1030)	The administration of carbetocin explicitly reduces the frequency of rescue treatment with a uterotonic agent (RR:0.18, n=119)
<b>Necessity to transfuse blood</b>	C.C: Lack of differences between the examined groups (n=377)	Lack of differences between the examined groups (n=910)	Lack of data
<b>Increase of post partum haemorrhage measured with change of haematological parameters (haemoglobin/PCV)</b>	C.C: Blood loss higher in the group of patients treated with oxytocin (n=161). Observable, but unimportant decrease of HgG concentration in the group of patients treated with oxytocin PSN: Comparable blood loss (n=160) Observable, but unimportant decrease of HgG concentration in the group of patients treated with oxytocin HCT: Lack of differences between groups (n=160)	Blood loss higher in the group of patients treated with syntometrine (n=1030) For women with PPH risk factors, the blood loss was higher (n=120) For women without PPH risk factors, the blood loss was comparable (n=910)	Lack of data
<b>Need to apply obstetrical manoeuvres in order to inhibit post partum haemorrhage</b>	After administration of carbetocin, the frequency of obstetrical interventions (massage of uterus) was lower both in women after C-section as well as in women giving birth vaginal delivery.	Lack of data	The uterus muscle tone was higher after 20 minutes in the group of patients treated with carbetocin. The height of the fundus of the uterus and the severity of excretions from the uterus were comparable.
<b>Adverse effects</b>	The frequency and profile of side effects is comparable, both in patients after C-section, and those with vaginal delivery. Women treated with carbetocin after vaginal delivery were less frequently reporting headaches, nausea and vomiting (ns, n=160).	After carbetocin administration, we observed less frequently nausea and vomiting (n=1030), shivers (n=490), sweating (n=370), discomfort of uterus pain/hypogastrium pain, shivers or hot flash. Carbetocin was less frequently inducing an increase of blood pressure values >140/90 mmHg, in 30 (n=570) and 60 (n=540) minute from drug administration.	In the group with carbetocin we reported heat flashes, pain discomfort of hypogastrium, itching sensation, tachykardia, lower value of diastolic pressure.
<b>Average costs of uterotonic treatment in patients with PPH</b>	Carbetocin: 3874 USD Oxytocin: 4944 USD	Lack of data	Not apply

cyny w surowicy krwi stwierdzano po około 15 minutach. Maksymalne stężenie w surowicy ( $1035 \pm 218$  pg/ml) występowało w ciągu 60 minut, a w mleku było około 56 razy mniejsze, niż w osoczu w 120 minucie. Karbetocyna przedostaje się do mleka w bardzo niewielkiej ilości, co pozwala na nieograniczone czasowo przystawienie po porodzie noworodka do piersi i karmienie naturalne. W trakcie badań klinicznych nie było doniesień o znaczącym działaniu hamującym laktację. Uważa się, że małe ilości karbetocyny, przechodzące po pojedynczym wstrzyknięciu do mleka, ulegają degradacji enzymatycznej w przewodzie pokarmowym dziecka.

De Bonis i wsp. w prospektywnym kontrolowanym badaniu klinicznym ( $n=110$ ) udokumentowali korzystny efekt karbetocyny w percepcji bólu w pierwszej dobie po cięciu cesarskim (znieczulenie regionalne) u kobiet z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka wystąpienia PPH. Podaż leków p/bólowych w dniu znieczulenia oraz w 1 dobie po cięciu, była istotnie niższa, w porównaniu do kobiet, u których w profilaktyce PPH zastosowano oksytocynę. W opinii autorów istotna poprawa jakości życia pod kątem percepcji bólu we wczesnym okresie około- i pooperacyjnym pozwala wskazać karbetocynę do profilaktycznego zastosowania u kobiet z niskim progiem percepcji bólu.

U niektórych rodzących z PPH dożylnie podanie bolusa oksytocyny może wywołać, zależną od dawki, systemową wazodilatację (hypotensja, tachykardia, zwiększenie rzutu serca, nadciśnienie płucne). Moertl i wsp. w randomizowanym badaniu klinicznym ( $n=56$ ) porównali efekt hemodynamiczny profilaktycznego podania oksytocyny oraz karbetocyny poddając ocenie rytm, akcję i objętość wyrzutową serca, ciśnienie tętnicze krwi oraz obwodowy opór naczyniowy u kobiet obciążonych ryzykiem wystąpienia PPH. Potwierdzono hemodynamiczne bezpieczeństwo profilaktycznego podania obu leków uterotonicznych. Wyniki badania wskazują, że odsetek powikłań hemodynamicznych można zmniejszyć zastępując interwencyjny bolus terapeutyczny przez powolne dożylnie podawanie leków przez okres nie krótszy niż 120 sekund. Optymalny czas infuzji dożylniej karbetocyny lub oksytocyny powinien wynosić około 5 minut, z zastrzeżeniem, że dawka oksytocyny powinna być najniższą, jaka jest możliwa. W opinii autorów karbetocyna jest lekiem z wyboru u pacjentek z czynnikami ryzyka PPH obciążonych w wywiadzie nadciśnieniem tętniczym lub innymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi.

Działania niepożądane po podaniu karbetocyny, niezależnie od drogi porodu, są rzadkie, a ich profil jest zbliżony do zaobserwowanego po leczeniu oksytocyną.

Karbetocyna wykazuje śladowe działanie antydiuretycznie i dlatego nie można wykluczyć ryzyka hyponatremii, zwłaszcza u pacjentek otrzymujących dożylnie płyny w dużej objętości. Senność, apatia i bóle głowy to objawy prodromalne wskazujące na poważne ryzyko wystąpienia drgawek i śpiączki.

tocin in blood serum was stated after around 15 minutes. The maximal concentration in serum ( $1035 \pm 218$  pg/ml) occurred during 60 minutes, and in blood was around 56 times lower than in the plasma in the 120 minute. Carbetocine permeates to the milk in a very small amount, what allows for an unlimited in time breast-feeding of the neonate after the delivery and natural breast-feeding. During clinical tests we did not report communication on a significant action inhibiting lactation. It is considered that small amounts of carbetocin, getting on to the milk after one injection, undergo enzymatic degradation in child's alimentary tract.

De Bonis et al., in a prospective controlled trial ( $n=110$ ) reported a profitable effect of carbetocin in the perception of pain in the first 24h after caesarean section (regional anesthetization) in women with at least one risk factor of PPH incidence. The supply of analgetic drugs on the day of the anesthetization and within 24h after the C-section was significantly lower in comparison to women in whom oxytocin was applied for PPH prophylaxis. According to the authors, a significant improvement of life-quality as for the perception of pain in early perinatal and postoperative period allows to widen the indications for prophylactic application of carbetocin in women with a low threshold of pain perception.

In some women in labour with PPH, the intravenous administration of oxytocin bolus may cause, depending on the dosage, a systemic vasodilation (hypotension, tachycardia, increase of cardiac output, pulmonary hypertension). Moertl et al., in a randomised trial ( $n=56$ ), compared the effect of hemodynamic prophylactic administration of oxytocin and carbetocin evaluating the rhythm, action and stroke volume, blood pressure and peripheral vascular resistance in women with PPH incidence risk. We confirmed a hemodynamic prophylactic safety in the administration of both uterotonic drugs. The results of the trial show that the proportion of hemodynamic complications may be reduced on replacing the intervention therapeutic bolus with a slow intravenous administration of drugs for a period not shorter than 120 seconds. The optimal time of intravenous infusion of carbetocin or oxytocin should be around 5 minutes, with the reservation that the oxytocin dosage is as low as possible. According to the authors, carbetocin is a drug of choice in patients with PPH risk factors strained in medical history with arterial hypertension or other cardiovascular diseases.

Post-carbetocin adverse effects are rare, independently of the delivery (vaginal or caesarean). Their profile are similar to the observed adverse effects of post-oxytocin treatment.

Carbetocin shows minute antidiuretic action and that is why we cannot exclude the risk of hyponatremia, especially in patients receiving a big volume of fluids intravenously. Sleepiness, apathy and headaches are prodromal symptoms indicating a serious risk of convulsion and somnolence.

Karbetocynę należy stosować ostrożnie u pacjentek z migreną, astmą i chorobami układu sercowo-naczyniowego, a także we wszelkich stanach, w których szybki wzrost objętości płynu pozakomórkowego może zagrozić przeciążeniem układu sercowo-naczyniowego.

Karbetocyny nie należy podawać:

- ciężarnym i w czasie porodu przed urodzeniem dziecka;
- w nadwrażliwości na karbetocynę, oksytocynę lub na substancję pomocniczą;
- w ciężkich chorobach wątroby lub nerek;
- w stanie przedrzucawkowym i rzucawce;
- w ciężkich zaburzeniach sercowo-naczyniowych;
- w padaczce.

Terapia karbetocyną, w przeliczeniu na ampułkę leku, jest droższa niż leczenie oksytocyną lub syntometryną, odpowiednio 20 i 10 krotnie. Jednak całkowite koszty leczenia pacjentki z krwotokiem poporodowym są wyższe dla schematów opartych na zastosowaniu oksytocyny. Analiza *Mexican Institute of Social Security* wykazała, że współczynnik koszt-efektywność dla terapii uterotonicznej u pacjentek z krwotokiem poporodowym jest korzystniejszy dla chorych, u których w leczeniu zastosowano karbetocynę.

## PODSUMOWANIE

- Poporodowa atonia macicy jest pierwotnym czynnikiem etiopatogenetycznym 75-90 % przypadków PPH.
- Ryzyko wystąpienia PPH jest wyższe dla porodów zabiegowych.
- Profilaktyczne podanie leków uterotonicznych w III okresie porodu jest aktywnym postępowaniem zapobiegającym wystąpieniu PPH rekomendowanym przez międzynarodowe towarzystwa naukowe.
- Karbetocyna jest silnym i efektywnym lekiem uterotonicznym.
- Działanie uterotoniczne karbetocyny jest 4-10 razy dłuższe w porównaniu do czasu działania oksytocyny.
- Efektywność pojedynczej dawki 100mg karbetocyny (iv, im) jest porównywalna z 16. godzinną infuzją dożylną oksytocyny.
- Profil bezpieczeństwa i działania niepożądane karbetocyny i oksytocyny są zbliżone.
- Dożylny bolus karbetocyny, w porównaniu do standardowej profilaktyki PPH oksytocyną:
  - zmniejsza częstość ratunkowych interwencji lekami uterotonicznymi;
  - zmniejsza częstość wykonywania rękoczynów generujących skurcz macicy.
- W odróżnieniu od oksytocyny, profilaktyczne zastosowanie karbetocyny wydłuża okres czasu do podania ratunkowego leku uterotonicznego (o ile zachodzi taka potrzeba).
- Karbetocyna jest równie efektywna, a jednocześnie lepiej tolerowana, niż leki naskurczowe pochodne alkaloidów sporyszu.

Carbetocin should be applied cautiously in patients with hemicrania, asthma and cardiovascular diseases, as well as in all states where a quick volume increase of extracellular fluid may threaten with cardio-vascular system overloading.

Carbetocin should not be administered:

- in pregnant women and during the delivery before the birth of the baby;
- when the patient is hypersensitive to carbetocin, oxytocin or excipient;
- in serious diseases of liver or kidneys;
- in preeclampsia and eclampsia;
- in serious cardiovascular disorders;
- in epilepsy.

Treatment with carbetocin, expressed in one drug phial, is a more expensive treatment than with oxytocin or syntometrine, 20 and 10 times more respectively. However, the total costs of the treatment of the patient with post partum haemorrhage are higher for schemes relying on application of oxytocin. The analysis of the *Mexican Institute of Social Security* showed that the coefficient cost-effectiveness for uterotonic therapy in patients with post partum haemorrhage is more profitable for patients with carbetocin.

## SUMMARY

- Post partum uterus atony is a primal etiopatogenetic factor in 75-90 % PPH cases.
- The risk of PPH occurrence is higher in instrumental deliveries.
- A prophylactic administration of uterotonic agents in stage III of delivery is an active procedure preventing PPH occurrence recommended by international scientific societies.
- Carbetocin is a strong and effective uterotonic agent.
- The uterotonic action of carbetocin is 4-10 times longer in comparison to oxytocin runtime.
- The effectiveness of a single dose of 100mg carbetocin (iv, im) is comparable to a 16-hour intravenous infusion of oxytocin.
- The security profile and adverse effects of carbetocin and oxytocin are comparable.
- The intravenous bolus of carbetocin, in comparison to standard PPH prophylaxis with oxytocin:
  - It reduces the frequency of rescue interventions with uterotonic agents;
  - It reduces the frequency of carrying out manoeuvres generating uterus constriction.
- Unlike oxytocin, prophylactic application of carbetocin elongates the time for the administration of rescue uterotonic agent (if there is such need).
- Carbetocin is as effective as constrictive drugs, derivatives of alkaloids of *Claviceps purpurea*, and at the same time better tolerated.

- Interakcje lekowe po podaniu karbetocyny są rzadkie. Nie wykazano interakcji pomiędzy karbetocyną, a lekami anestetycznymi stosowanymi aktualnie w znieczuleniu regionalnym (zewnątrzoponowym/podpajęczynówkowym) lub systemowym.
- Podanie karbetocyny w postaci jednorazowego bolusa pozwala skoncentrować uwagę personelu medycznego na innych działaniach ratunkowych u pacjentki z PPH, optymalizuje realizację schematów postępowania z chorą oraz wykorzystanie specjalistycznego sprzętu medycznego (pompy infuzyjne).
- Wytyczne międzynarodowych towarzystw ginekologów i położników rekomendują karbetocynę, jako lek z wyboru u pacjentek rozwiązywanych drogą cięcia cesarskiego. SOGC (Kanada) oraz CENETEC (Meksyk) wskazują na karbetocynę, jako lek z wyboru lub zalecany w profilaktyce PPH u wszystkich rodzących. WHO, NICE, RCOG wskazują na wysoką, porównywalną z oksytocyną efektywność karbetocyny w profilaktyce PPH, a za jedyny czynnik limitujący jej powszechną rekomendację u rodzących uznają koszty terapii.
- Pomimo rejestracji karbetocyny do profilaktyki PPH u kobiet rodzących drogą cięcia cesarskiego nie znane są jakiegokolwiek p/wskazania do użycia karbetocyny u wszystkich rodzących
- Drug interactions, after administration of carbetocin, are rare. We did not show interaction between carbetocin and anaesthetic drugs applied at present in regional (extrameningeal/subarachnoid) or systemic anesthetization.
- Carbetocin administration in the form of single bolus allows to concentrate the attention of the medical staff on other rescue actions in patient with PPH, optimizes the realization of proceeding schemes with the patient and the use of specialist medical equipment (infusion pumps).
- The guidelines of international societies of gynaecologists and obstetricians recommend carbetocin as a medicine of choice in patients with caesarian section. SOGC (Kanada) and CENETEC (Mexico) show carbetocin as a medicine of choice or is recommended in PPH prophylaxis in all women in labour. WHO, NICE, RCOG indicate a high effectiveness of carbetocin in PPH prophylaxis, comparable to oxytocin, and the only factor limiting its wide recommendation in women in labour are the costs of therapy.
- Despite the registration of carbetocin to PPH prophylaxis in women with caesarian section, no contraindications for carbetocin use of are known in all women in labour.

W opinii Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego karbetocyna jest efektywną opcją terapeutyczną w zapobieganiu i leczeniu krwotoków poporodowych po cięciu cesarskim i ich negatywnym skutkom. W opinii zespołu ekspertów podanie karbetocyny należy rozważyć również w indywidualnych przypadkach atonii lub subatonii macicy po porodzie drogami natury. W sytuacji wystąpienia objawów atonii po porodzie drogami natury podanie karbetocyny nie jest błędem w sztuce, mimo braku rejestracji leku do takiego stosowania (*off label*), jako postępowanie ratujące zdrowie i życie. Karbetocyna powinna znajdować się w każdej sali porodowej i operacyjnej.

According to the Team of Experts of the Polish Society of Gynaecologists, carbetocin is an effective therapeutic option in the prevention and treatment of post partum haemorrhages after caesarean section and their negative effect. In the opinion of the team of experts, the administration of carbetocin should also be considered in individual cases of atony or subatony of the uterus after vaginal delivery. In case of occurrence of atony symptoms after vaginal delivery, the administration of carbetocin is not a professional error despite the lack of drug registration for such use (*off label*), as a drug rescuing health and life. Carbetocin should be found in each delivery room and operating theatre.



## Piśmiennictwo / References:

1. **Askar AA, Ismail MT, El-Ezz AA et al.** Carbetocin versus syntometrine in the management of third stage labour following vaginal delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284:1359-1365.
2. **Attilakos G, D Psaroudakis D, Ash J et al.** Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomized trial. *BJOG* 2010;117:929-936.
3. **Borruto F, Treisser A, Comparetto C.** Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:707-712.
4. **Boucher M, Horbay GLA, 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. *Journal of Perinatology* 1998;18(3):202-207.
5. **Bręborowicz GH, Dera A, Billart M.** Ocena wartości karbetocyny (Pabal) w profilaktyce krwotoków śród - i poporodowych – wstępne wyniki wielośrodkowych badań klinicznych. *Klin Perinatol Ginekol* 2007;43(4):7-10.
6. **Czajkowski K i wsp.** Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące opieki okołoporodowej i prowadzenia porodu. *Ginekol Pol* 2009;7:548-557.
7. **Dansereau J, MD, Joshi AK, Helewa ME.** Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:670-6.
8. **De Bonis M, Torricelli M, Leoni L.** Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage. *J Maternal-Fetal Neonatal Medicine* 2011:1-4.
9. **Dyer RA, van Dyck D, Dresner A.** The use of uterotonic drugs during caesarean section. *Int J Obstet Anaesthesia* 2010;19: 313-319.
10. **Kalinka J, Lipińska M, Serafin M, Prośniewska M, Krajewski P.** Ocena skuteczności zastosowania karbetocyny (Pabal) w profilaktyce krwotoków po cięciach cesarskich wykonanych w trybie nagłym – doniesienie wstępne. *GinPolMedProject* 2009;3(13):47-55.
11. **Kalinka J, Lipińska M, Sosnowski D.** Ocena skuteczności stosowania karbetocyny w profilaktyce krwawień poporodowych u kobiet po cięciu cesarskim – doniesienie wstępne. *Ginekol Pol* 2009;80:512-517.
12. **Leduc D, Senikas V, Lalonde AB.** Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31(10):980-93.
13. **Moertl, MG, Friedrich S, J Kraschl J.** Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomized trial. *BJOG* 2011;118:1349-1356.
14. **Mukherjee S, Arulkumaran S.** Post-partum haemorrhage. *Obstet Gynecol Reprod Med.* 2009; 19: 121-126.
15. Pabal monograph. Ferring International Center SA, Switzerland.
16. **Pańszczyk M, Kazzi E, Nowacki R.** Zastosowanie karbetocyny (PABAL) w położnictwie – doświadczenia własne. *Perinatol Neonatol Ginekol* 2008,1(2):131-133.
17. **Poręba R i wsp.** Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Cięcie cesarskie. *Ginekol Pol* 2008; 5:378-384.
18. **Rath W.** Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Med.* 2009;147:15-20.
19. **Su LL, Chong YS, Samuel M.** Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage (Review). 2012 2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. <http://www.thecochranelibrary.com>
20. **Su LL, Chong SY.** Massive obstetrics haemorrhage with disseminated intravascular coagulopathy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2012;26:77-90.
21. **SOCG Clinical Practice Guideline 2009.** Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet* 2010; 108: 258-267
22. **Wee MYK, Brown H, Reynolds F.** The National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean sections: implications for the anaesthetist. *International Journal of Obstetric Anaesthesia* 2005;14:147-158.
23. **van Dongen PW et al.** Ascending dose tolerance study of intramuscular carbetocin administered after normal vaginal birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77:181-187.