

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania karbetocyny w profilaktyce krwotoku poporodowego

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

- prof. dr hab. med. Ryszard Poręba (Tychy)
- prof. dr hab. med. Przemysław Oszukowski (Łódź)
- prof. dr hab. med. Jan Oleszczuk (Lublin)
- prof. dr hab. med. Grzegorz Bręborowicz (Poznań)
- prof. dr hab. med. Mirosław Wielgoś (Warszawa)
- prof. dr hab. med. Krzysztof Czajkowski (Warszawa)
- prof. dr hab. med. Roman Smolarczyk (Warszawa)
- prof. dr hab. med. Jarosław Kalinka (Łódź)

na posiedzeniu w dniu 25 czerwca 2012 roku szczegółowo przeanalizował dostępną literaturę naukową zawierającą doniesienia dotyczące zastosowania karbetocyny (Pabal) w położnictwie w profilaktyce krwotoków poporodowych.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Krwotok poporodowy (*Postpartum haemorrhage – PPH*) jest jedną z głównych przyczyn umieralności okołoporodowej kobiet w Polsce i na świecie. Najczęstszą przyczyną nadmiernych krwawień jest atonia macicy, występująca tuż po porodzie zarówno drogami natury, jak i po cięciu cesarskim. Istnieje wiele czynników ryzyka atonii macicy, m.in.: nadmierne rozciągnięcie macicy (ciąża wielopłodowa, makrosomia płodu, wielowodzie), przedłużony lub szybki poród, indukcja porodu lub podawanie oksytocyny podczas porodu, łożysko przodujące, przedwczesne oddzielenie łożyska prawidłowo umiejscowionego, inne patologie łożyska, zakażenie wewnątrzmaciczne, przebyte liczne porody, krwotok poporodowy w wywiadzie, podwyższone BMI, mięśniaki macicy, *chorionamnionitis*.

Według statystyk krwotoki poporodowe (PPH) związane z subatonią lub atonią macicy mają głównie początek w trzecim okresie porodu lub występują w pierwszych godzinach po porodzie i są główną przyczyną interwencji medycznych podejmowanych przez położników jeszcze na sali porodowej. Działania polegają na zastosowaniu farmakoterapii, masażu macicy, terapii preparatami krwi, a w ostateczności na interwencji zabiegowej. W przeciwdziałaniu krwotokom poporodowym istotna jest odpowiednia profilaktyka, w tym wczesna identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia PPH. U pacjentek z grupy wysokiego ryzyka PPH ist-

nieje szczególna konieczność profilaktycznego zastosowania preparatów skutecznie obkurczających mięsień macicy.

KARBETOCYNA

Dostępna od 2006 roku w Polsce karbetocyna jest przeznaczona do profilaktyki i leczenia krwotoków poporodowych u pacjentek po cięciu cesarskim. Karbetocyna [1-deamino-1karbo-2-tyrozyno (O-metyl)-oksytocyna] jest agonistą receptora oksytocynowego o przedłużonym, nawet do 16 godzin, działaniu wynikającym ze zwiększonej odporności na degradację enzymatyczną. Optymalna terapeutyczna dawka karbetocyny wynosi 75-125 μ g. Biodostępność jest oceniana na 80%, a jej czas półtrwania na 40 minut. Po podaniu dożylnym skurcz macicy występuje natychmiast i jest wielokrotnie silniejszy od skurczu uzyskiwanego po zastosowaniu oksytocyny.

Właściwości farmakologiczne i kliniczne karbetocyny są takie same, jak długodziałających agonistów oksytocyny. Podobnie, jak oksytocyna, karbetocyna wiąże się wybiórczo z receptorami oksytocyny w mięśniu macicy, pobudza rytmiczne skurcze macicy, zwiększa częstość istniejących skurczów i zwiększa napięcie mięśnia macicy. Po porodzie karbetocyna jest w stanie zwiększyć częstość i siłę samoistnych skurczów macicy. Obkurczanie się macicy po podaniu karbetocyny rozpoczyna się bardzo szybko, a stabilny skurcz powinno się uzyskać w ciągu 2 minut. Pojedyncza dożylna dawka 100 mikrogramów karbetocyny podana po urodzeniu dziecka wystarcza do utrzymania odpowiedniego obkurczenia się macicy, zapobiegającego atonii macicy i nadmiernemu krwawieniu. Działanie pojedynczej dożylnej dawki karbetocyny porównywalne jest z działaniem trwającego wiele godzin dożylnego wlewu oksytocyny. Karbetocyna eliminowana jest dwufazowo. W zakresie dawek od 400 do 800 mikrogramów farmakokinetyka ma charakter liniowy. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 40 minut. Klirens nerkowy w postaci niezmienionej jest niski; <1% wstrzykniętej dawki wydalane jest przez nerki w postaci niezmienionej.

U karmiących piersią matek obecność karbetocyny 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.

1 ml preparatu zawierającego 100 mikrogramów karbetocyny podaje się we wstrzyknięciu dożylnym, w warunkach szpitalnych przez doświadczony, wykwalifikowany i stale obecny personel medyczny, zapewniający właściwy nadzór. Lek podaje się powoli, przez ponad 1 minutę. Karbetocyna przeznaczona jest tylko do jednokrotnego podania, nie należy podawać kolejnych dawek leku. Karbetocyna nie może być zastosowana przed urodzeniem dziecka, ponieważ jej działanie obkurczające macicę utrzymuje się przez kilka godzin w odróżnieniu od szybkiego przemijania działania obkurczającego macicę obserwowanego po przetrwaniu wlewu z oksytocyny.

W przypadku utrzymywania się krwawienia z macicy po podaniu karbetocyny, należy bezwzględnie ustalić przyczynę krwawienia. Należy uwzględnić takie przyczyny krwawienia m.in. jak: zatrzymane fragmenty łożyska lub błon płodowych, niezaoopatrzony uraz macicy, nieodpowiednie szycie macicy, zaburzenia krzepliwości krwi. Można rozważyć dodatkowe leczenie oksytocyną i (lub) ergometryną. Nie ma danych na temat celowości i skuteczności podawania dodatkowych dawek karbetocyny.

Decyzję o podaniu karbetocyny należy podjąć po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści. Działania niepożądane po podaniu karbetocyny są rzadkie, a ich profil jest zbliżony do zaobserwowanego po leczeniu oksytocyną. Karbetocyna wykazuje śladowe działanie antydiuretyczne (aktywność wazopresynowa: < 0,025 j.m. na 1 ml roztworu (1 ampulka) i dlatego nie można wykluczyć ryzyka hiponatremii, zwłaszcza u pacjentek otrzymujących równocześnie dużą objętość płynów dożylnie. Senność, apatia i bóle głowy to objawy prodromalne wskazujące na ryzyko wystąpienia drgawek i śpiączki.

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 padaczkę.

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.

Podczas badań klinicznych karbetocynę podawano z różnymi lekami przeciwbólowymi, przeciwskurczo-

wymi oraz środkami stosowanymi do znieczulenia zewnątrzoponowego lub dokanałowego i nie stwierdzono istotnych interakcji. Ponieważ karbetocyna ma budowę podobną do budowy oksytocyny, nie można wykluczyć interakcji, o których wiadomo, że są związane z oksytocyną. Przy jednoczesnym stosowaniu z alkaloidami sporyszu (metylerygometryna) lub z oksytocyną, karbetocyna może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi. Z uwagi na fakt, że prostaglandyny nasilają działanie oksytocyny, należy spodziewać się, że jest to również możliwe w odniesieniu do karbetocyny, dlatego też nie zaleca się równoczesnego stosowania prostaglandyn i karbetocyny. Niektóre wziewne środki znieczulające, takie jak halotan i cyklopropan, mogą nasilać działanie hipotensyjne i osłabiać wpływ karbetocyny na macicę. Podczas równoczesnego stosowania z oksytocyną stwierdzano przypadki arytmii.

Karbetocyna jest zarejestrowana w Polsce do stosowania dożylnego w prewencji PPH, w przypadku porodu przebiegającego drogą cięcia cesarskiego, w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym. Wielu klinicystów wykracza jednak poza to zastosowanie, poszerzając je o podawanie karbetocyny w krwotokach atonicznych w porodach drogami natury. 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 100 mg karbetocyny podanym bezpośrednio po wytoczeniu przedniego barku płodu, była istotnie niższa w porównaniu do pacjentek, u których w profilaktyce PPH zastosowano syntometrynę.

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.

Pomimo rejestracji do profilaktyki PPH u kobiet rodzących drogą cięcia cesarskiego nie znane są p/wskazania do użycia karbetocyny u wszystkich rodzących z czynnikami ryzyka PPH.

PODSUMOWANIE

W profilaktyce krwawień poporodowych zgodnie z wytycznymi WHO rekomenduje się aktywne prowadzenie trzeciego okresu porodu: podanie środków uterotonicznych (5 j.m. oksytocyny dożylnie lub domięśniowo) oraz stosowanie masażu macicy.

Postępowanie farmakologiczne ma na celu ograniczenie krwawienia poporodowego oraz zapobieganie wystąpieniu sub – lub atonii macicy i powinno być stosowane u każdej rodzącej jako profilaktyka. Ważnym

aspektem postępowania w okresie przedporodowym jest wczesna identyfikacja pacjentek, u których można spodziewać się wystąpienia PPH. Ta grupa powinna być objęta wzmożoną obserwacją i opieką śródporodową, ze zwróceniem uwagi na wszelkie objawy zaburzeń obkurczania się macicy po porodzie oraz możliwością stosowania masażu macicy i środków farmakologicznych.

Istnieje konieczność wprowadzania do leczenia preparatów obkurczających macicę, których działanie jest skuteczne i bezpieczne, długotrwałe (nie wymaga wielokrotnego powtarzania dawek) i które powodują mniejszą konieczność zastosowania masażu macicy czy interwencji zabiegowych. Oksytocyna podana dożylnie działa natychmiast, po domięśniowym działa szybko, ale jej działanie jest krótkotrwałe – do 40 min (iv) oraz do 60 min (im). W przypadku wystąpienia PPH podawanie oksytocyny wymaga powtarzania dawek, co może prowadzić do większej częstości występowania działań ubocznych takich jak: wzrost ciśnienia tętniczego krwi, nudności, wymioty, zaczerwienienie skóry, bóle głowy. Ergometryna, daje długotrwałe obkurczenie macicy, ale również wielokrotnie częstsze występowanie objawów ubocznych związanych z jego zastosowaniem.

Karbetocyna – syntetyczny analog oksytocyny – jest obiecującym lekiem w tej grupie farmaceutyków.

Skurcz macicy występuje natychmiast po podaniu dożylnym. W licznych badaniach klinicznych wykazano, że działanie jednorazowej dawki 100 mikrogramów karbetocyny odpowiada 16. godzinnej ciągłej infuzji dożylnej oksytocyny. W piśmiennictwie podkreśla się fakt mniejszej utraty krwi podczas cięcia cesarskiego po jednorazowym podaniu 100 mikrogramów karbetocyny w trakcie zabiegu, jak również braku konieczności wykonywania dodatkowych rękoczynów zwiększających tonus macicy, czy też konieczność podawania dodatkowych uterotoników.

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.

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 caesarean 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 1g 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, Joshi AK, Helewa ME.** Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after caesarean 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. **Kalinka J, Lipińska M, Serafin M, Prońiewska M, Krawjewski P.** Ocena skuteczności zastosowania karbetocyny (Pabal) w profilaktyce krwotoków po cięciach cesarskich wykonanych w trybie nagłym – doniesienie wstępne. *Gin-PolMedProject* 2009;3(13):47-55.
10. **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.
11. **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.
12. **Moertl MG, Friedrich S, 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.
13. Pabal monograph. Ferring International Center SA, Switzerland.
14. **Pańszczyk M, Kazzi E, Nowacki R.** Zastosowanie karbetocyny (PABAL) w położnictwie – doświadczenia własne. *Perinatol Neonatol Ginekol* 2008,1(2):131-133.
15. **Poręba R i wsp.** Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Cięcia cesarskie. *Ginekol Pol* 2008; 5:378-384.
16. **Su LL, Chong YS, Samuel M.** Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage (Review). 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. <http://www.thecochranelibrary.com>
17. **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 Anesthesia* 2005;14:147-158.