

Krwotok poporodowy – przyczyny, profilaktyka, farmakoterapia

Postpartum haemorrhage – causes, prevention, pharmacotherapy

Katarzyna Śmieja, Anna Kamińska, Maciej Ziętek, Anna Grzymała-Figura,
Zbigniew Celewicz

Klinika Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Police

Streszczenie

Krwotok poporodowy stanowi jedną z głównych przyczyn umieralności kobiet po porodzie. Najczęstszym powodem jego wystąpienia jest atonia macicy, resztki łożyskowe w jamie macicy, uraz tkanek narządu rodnego lub zaburzenia układu krzepnięcia. Jedną z podstawowych zasad skutecznego leczenia krwotoku jest wczesne rozpoznanie z określeniem jego przyczyny oraz wdrożenie intensywnego leczenia. Poza zabiegowym postępowaniem przyczynowym, leczenie farmakologiczne stanowi nadal istotny element terapii krwotoku, zwłaszcza w przebiegu atonii macicy. W pracy przedstawiono aktualną wiedzę dotyczącą przyczyn, czynników ryzyka, a także sposobów farmakologicznego leczenia krwotoków poporodowych, z uwzględnieniem aktualnie obowiązujących rekomendacji.

Słowa kluczowe: krwotok poporodowy; ciąża; poród

Gin. Perinat. Prakt. 2018; 3, 4: 137–142

Wstęp

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) z 2018 roku, każdego dnia z przyczyn związanych z ciążą i porodem, a możliwych do uniknięcia, umiera na świecie ponad 830 kobiet. Rocznie jest to ponad 300 tys. zgonów, głównie w ośrodkach o niskim stopniu referencyjności oraz w krajach rozwijających się [1, 2]. Kobiety umierają najczęściej w okresie poporodowym (60%) i niemal w połowie przypadków w ciągu pierwszej doby po porodzie [3], najczęściej z powodu krwotoku poporodowego (*postpartum hemorrhage*, PPH) [4]. Duża dysproporcja liczby zgonów matek z powodu PPH w krajach rozwiniętych w porównaniu z rozwijającymi się (wskaźnik śmiertelności matek 1–20 vs. 500–1000/100 000 żywych urodzeń) pokazuje, że ogromnej liczbie zgonów można byłoby zapobiec, stosując odpowiedni schemat postępowania profilaktyczno-terapeutycznego [5].

Czynniki ryzyka i przyczyny krwotoków poporodowych

W związku z brakiem ujednoliconej definicji PPH oraz trudności w oszacowaniu ilości utraconej krwi, istnieje znaczna rozbieżność dotycząca częstości występowania krwotoku poporodowego [6]. Tradycyjna klasyfikacja krwotoków poporodowych oparta jest o czas wystąpienia krwawienia w przebiegu porodu lub po porodzie. Krwotok, który wystąpił w ciągu pierwszych 24 godzin nazywany jest wczesnym lub pierwotnym, natomiast występujący w okresie od 24 godzin do 12 tygodni po porodzie nosi nazwę późnego lub wtórnego [7]. Kryteria pierwotnego krwotoku poporodowego zostają spełnione w 5–25% porodów, zwłaszcza operacyjnych, przeprowadzonych w znieczuleniu regionalnym, natomiast wtórne krwotoki poporodowe są znacznie rzadsze i szacuje się, że plasują się około 1–3% porodów [8]. Według WHO pierwotny krwotok poporodowy to utrata powyżej 500 ml krwi z dróg

Adres do korespondencji: Maciej Ziętek, Klinika Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii PUM, ul. Siedlecka 2, 72–010 Police, tel.: +48 601 97 18 73
e-mail: maciejzietek@tlen.pl

rodnym w ciągu 24 godzin po porodzie drogami natury oraz powyżej 1000 ml w ciągu 24 godzin po przebytym cięciu cesarskim [9]. Królewskie Towarzystwo Położników i Ginekologów (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, RCOG) stosuje podobną klasyfikację, dzieląc dodatkowo krwotoki na te o małym (500–1000 ml), średnim (1000–2000 ml) i dużym (> 2000 ml) nasileniu [10]. Inne definicje określają krwotok jako skumulowaną utratę krwi w czasie powyżej 150 ml/min, nagłą utratę krwi 1500–2000 ml, obniżenie hematokrytu o ponad 10% w odniesieniu do wartości wyjściowej lub obniżenie wartości hemoglobiny o 4g% w odniesieniu do wartości sprzed porodu [7]. Różnice masy ciała ciężarnych a także istnienie chorób współistniejących mogą znacząco wpływać na osobniczą zdolność tolerancji traconej krwi, dlatego bardzo rozsądna wydaje się propozycja Kanadyjskiego Towarzystwa Położników i Ginekologów (SOGC), by za krwotok poporodowy uznać każdą utratę, która wywołuje niestabilność hemodynamiczną pacjentki [11]. Pierwotny krwotok poporodowy najczęściej związany jest z wystąpieniem jednej lub kilku spośród czterech podstawowych przyczyn: atonii macicy, nieprawidłowości łożyska (w tym zatrzymanie resztek płodu czy nieprawidłowa placentacja), urazu kanału rodnego lub zaburzeń w układzie krzepnięcia krwi. Spośród wymienionych, nieprawidłowe obkurczenie mięśnia macicy (hipotonia, atonia) stanowi przyczynę aż 75–90% wszystkich przypadków PPH [8]. Do wystąpienia atonii macicy predysponują wszystkie stany osłabiające czynność skurczową macicy oraz powodujące jej nadmierne rozciągnięcie, w tym: ciąża wielopłodowa, wielowodzie, makrosomia płodu, przedłużający się poród, indukcja porodu oksytocyną, poród drogą cięcia cesarskiego, a także inne czynniki, takie jak: mięśniaki macicy, otyłość rodzącej, nadciśnienie tętnicze, zespół HELLP, zapalenie błon płodowych, przedwczesne oddzielenie się łożyska, obumarcie wewnątrzmaciczne płodu [6, 7, 12]. Do innych czynników ryzyka związanych z przebiegiem poprzedniej ciąży i porodu zalicza się: krwotok łożyskowy w wywiadzie, nieprawidłowości w oddzielaniu łożyska, przebyte cięcia cesarskie, operacje na mięśniu macicy, atonia macicy, porody operacyjne pochwowe, zespół DIC, wielorództwo (powyżej 4–5 porodów), koagulopatie i małopłytkowość. Niezależnym czynnikiem podwyższającym ryzyko PPH jest rasa azjatycka. Zakończenie ciąży cięciem cesarskim zwiększa niemal dwukrotnie ryzyko krwotoku poporodowego w porównaniu z porodem drogami natury, szczególnie gdy wykonywane jest ze wskazań nagłych [7]. Znacznej części zgonów wynikających z krwawienia okołoporodowego można byłoby zapobiec, gdyby u rodzących zostały dokładnie określone czynniki ryzyka, przeprowadzona wiarygodna kalkulacja ilości utraconej krwi oraz wdrożona skuteczna farmakoprofilaktyka [12]. Biorąc pod uwagę fakt, że w części przypadków PPH nie udaje się zidentyfikować żadnego z wymienionych czynników ryzyka,

należy traktować każdą kobietę rodzącą jako potencjalnie zagrożoną wystąpieniem tego poważnego powikłania.

Profilaktyka krwotoków poporodowych

Aktywne postępowanie podczas trzeciego okresu porodu pełni istotną rolę w prewencji krwotoku poporodowego a wczesne podanie leku uterotonicznego może zmniejszyć odsetek krwotoków poporodowych nawet o ponad 60% [13–15]. Zgodnie z zaleceniami WHO, lekiem pierwszego rzutu jest oksytocyna, podawana dożylnie lub domięśniowo w dawce 10 IU [9]. Bezpośrednio po dożylnym podaniu leku w bolusie zaleca się jego kontynuację w powolnym wlewie kroplowym [7]. Endogenna oksytocyna jest hormonem tylnego płata przysadki, odkrytym w 1909 roku przez Sir Henrego Dale'a i zsyntetyzowana po raz pierwszy w 1954 roku przez Vincentego du Vigneaud'a, za co został uhonorowany nagrodą Nobla. Oksytocyna działa naskurczowo na mięsień macicy natychmiastowo po podaniu dożylnym oraz w ciągu 2–3 minut po podaniu domięśniowym. Z uwagi na jej krótkotrwałe działanie (okres półtrwania wynosi zaledwie 3 minuty po podaniu dożylnym i 10 minut po podaniu domięśniowym), zaleca się powtarzanie dawek lub stosowanie ciągłego wlewu dożylnego. Preparatem łączącym profil bezpieczeństwa oksytocyny lecz wykazującym przedłużony czas działania jest jej syntetyczny analog – karbetocyna [1-deamino-1 karbo-2-tyrozyno (o-metyl)-oksytocyna] [6, 16]. Substancja ta indukuje toniczne skurcze macicy, zwiększa ich częstość, amplitudę oraz podstawowe napięcie mięśnia macicy [8]. Dzięki zwiększonej oporności na degradację enzymatyczną, okres półtrwania karbetocyny jest od 4 do 10 razy dłuższy od oksytocyny, wynosząc około 60 minut, a biologiczny czas jej działania ustępuje dopiero po 16 godzinach [17]. Skuteczne obkurczenie mięśnia macicy następuje niemal natychmiast po dożylnym podaniu 100 µg karbetocyny, podczas gdy porównywalny efekt uterotoniczny w przypadku oksytocyny wymaga 16 godzinnej infuzji dożylną w dawce 32,5 IU [18]. Zdaniem Brzozowskiej i wsp. [19] profilaktyczne dożylnie podanie karbetocyny w dawce 100 µg w porównaniu z oksytocyną podaną nawet bezpośrednio do mięśnia macicy, wykazuje większą skuteczność prewencyjną w atonii macicy i rzadziej wymaga użycia dodatkowego leku uterotonicznego. Dansereau i wsp. [16] w randomizowanej, podwójnie ślepej próbie porównali efektywność uterotoniczną podanej dożylnie karbetocyny w dawce 100 µg z oksytocyną podaną dożylnie w dawce 5 IU i kontynuowanej w infuzji dożylną do dawki łącznej 20 IU. Pacjentki otrzymujące karbetocynę istotnie rzadziej wymagały stosowania dodatkowych leków uterotonicznych z powodu nieskutecznej profilaktyki, co potwierdziły także inne badania [20–22]. Kanadyjskie Towarzystwo Ginekologów i Położników rekomenduje zastosowanie karbetocyny jako leku z wyboru

w profilaktyce PPH u wszystkich rodzących drogą elektywnego cięcia cesarskiego lub drogą pochwową, u których wystąpił choć jeden czynnik ryzyka PPH [23]. Według rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 roku w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych w dziedzinie położnictwa i ginekologii z zakresu okołoporodowej opieki położniczo-ginekologicznej, sprawowanej nad kobietą w okresie ciąży, porodu, połogu, w przypadkach występowania określonych powikłań oraz opieki nad kobietą w sytuacji niepowodzeń położniczych [24] w celu profilaktyki krwotoku położniczego w trzecim okresie porodu, należy zastąpić podanie krótko działającej oksytocyny jej długo działającym analogiem (karbetocyna) lub innym równie silnym uterotonikiem. Dotyczy to rodzących z poniższymi czynnikami ryzyka krwotoku położniczego: ciąża mnoga, przebyte więcej niż cztery porody, przebyte więcej niż jedno cięcie cesarskie lub inny zabieg na mięśniu macicy, krwotok położniczy w wywiadzie, atonia macicy w wywiadzie, mięśniaki macicy, makrosomia płodu, wielowodzie, otyłość (BMI > 35), łożysko przodujące, łożysko nisko schodzące, podejrzenie łożyska wrośniętego lub przyrośniętego, możliwe zaburzenia hemostazy: niedokrwistość (Hematokryt < 30) małopłytkowość < 100 tys., obniżone stężenie fibrynogenu (< 4 g/l), obecność skazy krwotocznej. W przypadku braku oksytocyny można podać alkaloidy sporyszu (ergometryna, metyloergometryna, ergotamina), wykazujących podobną do oksytocyny skuteczność, choć gorszy profil bezpieczeństwa. Nieliczne doniesienia nie potwierdzają przewagi karbetocyny nad oksytocyną, stosowanej w profilaktyce krwotoków poporodowych [25, 26].

Inną grupę leków, wykorzystywanych w profilaktyce PPH stanowią prostaglandyny, spośród których istotne miejsce zajmuje mizoprostol. Lek ten, pomimo mniejszej skuteczności w porównaniu z oksytocyną i karbetocyną, z uwagi na niską cenę, stabilność w szerokim zakresie temperatur oraz łatwą dostępność, może być także stosowany w profilaktyce PPH, zwłaszcza w przypadkach braku dostępności innych leków uterotonicznych [27]. Doustne lub podjęzykowe podanie prostaglandyn (mizoprostol) skutecznie zmniejsza odsetek ciężkich krwotoków poporodowych, zmniejszając tym samym ilość przeprowadzonych transfuzji krwi.

Farmakoterapia atonii macicy

Lekiem pierwszego rzutu w leczeniu atonii macicy jest oksytocyna. Według polskich rekomendacji postępowania w krwotokach poporodowych uwarunkowanych atonią macicy, oksytocynę należy podać dożylnie w bolusie w dawce 10 IU i kontynuować we wlewie z prędkością 125 ml/h do łącznej dawki 20–40 jednostek miary. Niektórzy zalecają rozpoczęcie terapii oksytocyną podaną dożylnie w bolusie od dawki mniejszej, to jest 5 IU,

a następnie kontynuację wlewu dożylnego do dawki łącznej 10–20 IU z prędkością 5–10 IU/h [28]. Z uwagi na działania niepożądane (skurcz naczyń wieńcowych, niedokrwienie mięśnia sercowego, efekt antydiuretyczny, zatrucie wodne), zalecana dobową dawką oksytocyny nie powinna przekraczać 40 IU [28]. Podobny algorytm podawania oksytocyny zalecają inne międzynarodowe towarzystwa ginekologów i położników. RCOG i SGOC rekomendują podanie 5–10 IU oksytocyny w bolusie dożylnym połączone z wlewem dożylnym 20–40 IU w 500–1000 ml płynu infuzyjnego, podawanego z prędkością 125–150 ml/h.

W przypadku nieskutecznego efektu klinicznego oksytocyny, zalecanymi lekami drugiego rzutu są preparaty alkaloidów sporyszu — ergometryna, metylergometryna (Methergina), ergotamina lub ergotoksyna, spośród których najsilniejszy efekt wywiera ten pierwszy. Najpowszechniej stosowana metylergometryna, działając poprzez receptory serotoninowe 5HT_{2a}, wywołuje rytmiczne skurcze mięśnia macicy, pojawiające się już po 1 minucie od podania dożylnego (0,05–0,2 mg) i po 2–3 minutach od podania domięśniowego (0,2 mg) i utrzymujące się do 2 godzin. W razie niezadawalającego efektu klinicznego, podanie kolejnej dawki metylergometryny może być powtórzone po 15 minutach, a następnie co 4 godziny aż do maksymalnej dawki 1 mg. *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* i *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)* rekomendują stosowanie metylergometryny drogą domięśniową (0,2 mg) z powtarzaniem dawki co 2–4 godziny do dawki maksymalnej 1 mg, natomiast RCOG oraz SGOC nie zalecają powtarzania dawek, rekomendując stosowanie metylergometryny drogą domięśniową w jednorazowej dawce 0,2 mg. Polskie rekomendacje postępowania w krwotokach poporodowych zalecają stosowanie metylergometryny w jednorazowej domięśniowej dawce 0,2 mg [28]. Z uwagi na działania stymulujące receptory α -adrenergiczne i serotoninowe 5HT₂ oraz hamujące uwalnianie tlenu azotu (wzrost ciśnienia żylnego i tętniczego), mogące prowadzić do wystąpienia obrzęku płuc, wstrząsu kardiogenego i niedotlenienia mięśnia sercowego, leku tego nie należy stosować u pacjentek z chorobami układu sercowo-naczyniowego, nadciśnieniem tętniczym i preeklampsją [28].

W sytuacji braku spodziewanego efektu terapeutycznego po podaniu oksytocyny i metylergometryny, należy rozważyć zastosowanie prostaglandyn, wykazujących także działanie obkurczające macicę [29]. Prostaglandyny powstają na drodze enzymatycznego utleniania kwasu arachidonowego, który jest uwalniany z fosfolipidów błon komórkowych. Podobnie jak oksytocyna, podnoszą poziom wewnątrzkomórkowego wapnia i wzmacniają skurcz mięśnia macicy. W procesie tym pośredniczy białko G i aktywacja kanałów wapniowych [30].

Obecnie najczęściej wykorzystywanymi w położnictwie prostaglandynami są: dinoprost (Enzaprost F), sulproston (Nalador), mizoprostol (Cytotec) i carboprost. Dinoprost jest naturalnie występującą prostaglandyną F2 α , będącą zredukowaną postacią prostaglandyny E2 (dinoprostonu). Podawany może być dożylnie lub bezpośrednio do mięśnia macicy. Wywołuje silny skurcz macicy utrzymujący się około 1–2 godziny po podaniu dożylnym i znacznie dłużej po podaniu do mięśnia macicy. Działania niepożądane obejmują: skurcz oskrzeli, ból za mostkiem, kaszel, duszność, bóle brzucha, nudności i wymioty. Nie należy go stosować u pacjentek chorujących na astmę oskrzelową, POChP, jaskrę, niewydolność serca, nadczynność tarczycy czy w przebiegu ostrej infekcji [28]. Sulproston jest analogiem prostaglandyny E2 (PGE2). W leczeniu PPH stosowany rzadziej, mimo podobnego efektu terapeutycznego oraz rzadziej występujących objawów ubocznych w porównaniu do PGF2 α . W badaniach Goffinet i wsp. [31] skuteczność uterotonicznego leczenia sulprostonem uzyskano u 89% pacjentek przy niewielkim odsetku działań niepożądanych, wynoszącym 5,5%. Niemieckie Towarzystwo Ginekologów i Położników (DGGG) zaleca stosowanie 500 μ g sulprostonu w formie infuzji dożylnej, rozpuszczonego w 500 ml płynu infuzyjnego i podawanego z prędkością 1,7–8,3 ml/min. do maksymalnej dobowej dawki 1500 μ g [32]. Mizoprostol jest syntetycznym analogiem prostaglandyny E1, który wybiórczo łączy się z receptorami EP-2/EP-3 myometrium, wywołując w ten sposób skurcz mięśnia macicy. Stosowany może być doustnie, podjęzykowo, douchowo lub doodbytniczo [33]. Jego zaletą w porównaniu do pozostałych prostaglandyn są niskie koszty leczenia oraz możliwość przechowywania leku w temperaturze pokojowej. Według przeglądu bazy Cochrane, efekt uterotoniczny mizoprostolu jest słabszy niż pozostałych leków uterotonicznych i w przypadku dostępności innych leków, w szczególności oksycyliny, nie powinien być stosowany jako terapia pierwszego rzutu. Po podaży doustnej 400–800 mcg mizoprostolu jako leczenia pierwszego wyboru, obserwowano wyższe ryzyko wystąpienia ciężkiego krwotoku poporodowego oraz częstsze zapotrzebowanie na dodatkowe uterotoniki, niższe natomiast były odsetki transfuzji krwi [34]. W analizie czterech randomizowanych badań obejmujących 1881 położnic, porównano efekt leczenia mizoprostolem vs. placebo, stosowanego jako leczenie wspomagające terapię konwencjonalną z użyciem innych leków uterotonicznych. Wykazano, że dodatkowe użycie mizoprostolu (w dawce 600–1000 mcg) nie przynosi korzyści w zakresie obniżenia śmiertelności matek, skrócenia czasu ich pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej, zmniejszenia odsetka okołoporodowych operacji wycięcia macicy, zmniejszenia okołoporodowej utraty krwi powyżej 1000 ml, czy zmniejszenia

ilości transfuzji krwi. W porównaniu z placebo, częściej obserwowano objawy uboczne mizoprostolu, takie jak: nudności, wymioty, świąd skóry czy gorączka [35]. WHO rekomenduje podaż 800 μ g mizoprostolu podjęzykowo tylko w przypadku braku dostępności innych leków uterotonicznych, co może mieć miejsce częściej w krajach Trzeciego Świata [9].

Carboprost jest syntetycznym analogiem prostaglandyny PGF2 α (15-metylo-PGF2 α), o przedłużonym w stosunku do dinoprostonu czasie działania. Może być podawany domięśniowo lub bezpośrednio do mięśnia macicy. Według badania przeprowadzonego przez Bigrigga i wsp. [36], w celu skutecznego opanowania krwotoku w przebiegu atonii macicy, w większości przypadków wystarcza pojedyncza dawka leku (0,25 mg). Przeciwwskazania oraz objawy uboczne carboprostu są podobne do dinoprostonu. Międzynarodowe Towarzystwa Ginekologów i Położników (ACOG, FIGO, RCOG, SGO), a także Światowa Organizacja Zdrowia rekomendują stosowanie Carboprostu w atonii macicy jako leku II/III rzutu, podawanego domięśniowo (SGOC dopuszcza podanie bezpośrednio do mięśnia macicy) w dawce 0,25 mg, powtarzanej co 15 minut do maksymalnej dawki 2 mg [32].

Kwas traneksamowy (*tranexamic acid*, TXA) jest syntetycznym aminokwasem o działaniu przeciwkrwotocznym [37]. Jego mechanizm działania polega na bezpośrednim hamowaniu osoczowych aktywatorów plazminogenu i częściowym, pośrednim hamowaniu tkankowych aktywatorów plazminogenu, a tym samym blokowaniu przemiany plazminogenu w plazminę. Randomizowana podwójnie ślepa metaanaliza (WOMAN), przeprowadzona u 20060 kobiet, wykazała istotne zmniejszenie odsetka śmiertelności położnic w przebiegu krwotoku poporodowego po zastosowaniu dożylnym TXA w dawce 1 g w porównaniu z placebo. Odnotowano istotną zależność między czasem rozpoczęcia leczenia a ryzykiem zgonu – zastosowanie TXA w ciągu pierwszych 3 godzin od porodu redukowało ryzyko zgonu o 31%, w związku z czym w przypadku rozpoznania PPH autorzy badania rekomendują jego jak najwcześniejsze zastosowanie [38]. Podobne wnioski przedstawili Ahmadzia H.K. i wsp. [37], którzy zalecają wdrożenie leczenia TXA w ciągu 3 godzin od wystąpienia krwotoku poporodowego, a także profilaktycznie u wszystkich rodzących z podwyższonym ryzykiem PPH, niezależnie od sposobu zakończenia ciąży. Z uwagi jednak na brak wystarczająco silnych dowodów potwierdzających skuteczność stosowania TXA w profilaktyce i terapii PPH, wyżej wspomniany lek nie jest rekomendowany jako lek I rzutu w powyższych sytuacjach klinicznych [39].

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

Abstract

Postpartum hemorrhage (PPH) is one of the main causes of maternal mortality after childbirth. The most common reason for its occurrence is uterine atony, placenta remains in the uterine cavity, reproductive tract tissues trauma or coagulation system disorders. One of effective therapy principles are early diagnosis, determining the cause of PPH and intensive treatment implementation. In addition to surgical causative procedures, pharmacology still remains an important element of PPH treatment, especially in course of uterine atony. The following review article summarizes the current state of knowledge on the causes, risk factors and pharmacological methods of PPH treatment, including actual recommendations.

Key words: postpartum hemorrhage; pregnancy; delivery

Gin. Perinat. Prakt. 2018; 3, 4: 137–142

Piśmiennictwo

- <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/maternal-newborn-deaths/en/>.
- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/>.
- Li XF, Fortney JA, Kotelchuck M, et al. The postpartum period: the key to maternal mortality. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996; 54(1): 1–10, indexed in Pubmed: [8842811](#).
- Gallos ID, Williams HM, Price MJ, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4: CD011689, doi: [10.1002/14651858.CD011689.pub2](#), indexed in Pubmed: [29693726](#).
- http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193994/1/WHO_RHR_15.23_eng.pdf?ua=1.
- Larciprete G, Montagnoli C, Frigo M, et al. Carbetocin versus oxytocin in caesarean section with high risk of post-partum haemorrhage. *J Prenat Med.* 2013; 7(1): 12–18, indexed in Pubmed: [23741542](#).
- Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Słonko Z. Krwotoki poporodowe. Słonko Z, Poręba R (red.). *Cięcie cesarskie. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne.* ; 2011: 404–411.
- Poręba R, Oszukowski P, Oleszczuk J, et al. Rozszerzone stanowisko zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania karbetocyny w profilaktyce krwotoku poporodowego. *Ginekol Położ.* 2013; 1(27): 41–57.
- http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502_eng.pdf.
- <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1471-0528.14178>.
- Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(1): 76.e1–76.e10, doi: [10.1016/j.ajog.2015.02.023](#), indexed in Pubmed: [25731692](#).
- Andrikopoulou M, D'Alton ME. Postpartum hemorrhage: early identification challenges. *Semin Perinatol.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1053/j.semperi.2018.11.003](#), indexed in Pubmed: [30503400](#).
- Prendiville WJ, Harding JE, Elbourne DR, et al. The Bristol third stage trial: active versus physiological management of third stage of labour. *BMJ.* 1988; 297(6659): 1295–1300, indexed in Pubmed: [3144366](#).
- Prendiville W, Elbourne D, Chalmers I, et al. Choice of oxytocic preparation for routine use in the management of the third stage of labour: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988; 95(1): 17–30, indexed in Pubmed: [3277662](#).
- Leduc D, Senikas V, Lalonde AB. No. 235-Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018; 40(12): e841–e855, doi: [10.1016/j.jogc.2018.09.024](#), indexed in Pubmed: [30527079](#).
- 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(3 Pt 1): 670–676, indexed in Pubmed: [10076146](#).
- Barton SR, Jackson A. The safety and efficiency of carbetocin to control uterine bleeding following caesarean section. *Prenat Neonatal Med.* 1996; 1: 185–187.
- Boucher M, Horbay GL, Griffin P, et al. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatol.* 1998; 18(3): 202–207, indexed in Pubmed: [9659650](#).
- Brzozowska M, Lisiecki D, Kowalska-Koprek U, et al. Comparison of carbetocin and oxytocin effectiveness for prevention of postpartum hemorrhage after caesarean delivery. *Ginekol Pol.* 2015; 86(2): 107–112, indexed in Pubmed: [25807834](#).
- 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(5): 707–712, doi: [10.1007/s00404-009-0973-8](#), indexed in Pubmed: [19229549](#).
- Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(2): CD005457, doi: [10.1002/14651858.CD005457.pub3](#), indexed in Pubmed: [22336812](#).

22. Holleboom CAG, van Eyck J, Koenen SV, et al. Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 287(6): 1111–1117, doi: [10.1007/s00404-012-2693-8](https://doi.org/10.1007/s00404-012-2693-8), indexed in Pubmed: [23329341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23329341/).
23. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, et al. CLINICAL PRACTICE OBSTETRICS COMMITTEE. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; 31(10): 980–993, doi: [10.1016/S1701-2163\(16\)34329-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34329-8), indexed in Pubmed: [19941729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19941729/).
24. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych w dziedzinie położnictwa i ginekologii z zakresu okołoporodowej opieki położniczo-ginekologicznej, sprawowanej nad kobietą w okresie ciąży, porodu, połogu, w przypadkach występowania określonych powikłań oraz opieki nad kobietą w sytuacji niepowodzeń położniczych. *Dz.U.* 2015 poz.; 2007.
25. Whigham CA, Gorelik A, Loughnan TE, et al. Carbetocin versus oxytocin to reduce additional uterotonic use at non-elective caesarean section: a double-blind, randomised trial (.). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(23): 3866–3869, doi: [10.3109/14767058.2016.1149564](https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1149564), indexed in Pubmed: [26940081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26940081/).
26. Higgins L, Mechery J, Tomlinson AJ. Does carbetocin for prevention of postpartum haemorrhage at caesarean section provide clinical or financial benefit compared with oxytocin? *J Obstet Gynaecol.* 2011; 31(8): 732–739, doi: [10.3109/01443615.2011.595982](https://doi.org/10.3109/01443615.2011.595982), indexed in Pubmed: [22085065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085065/).
27. Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(8): CD000494, doi: [10.1002/14651858.CD000494.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000494.pub4), indexed in Pubmed: [22895917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895917/).
28. Pietrzak B, Wielgoś M. Leczenie farmakologiczne krwotoków poporodowych. (red.) Biblioteka ginekologa praktyka. Krwotoki okołoporodowe. Wielgoś M. *Via Medica.* ; 2016: 28–38.
29. Sobieszczyk S, Bręborowicz GH. Rekomendacje postępowania w krwotokach poporodowych. Część I. Protokół postępowania. *Klin Perinatol Ginekol.* 2004; 40(2): 60–63.
30. Egarter CH, Husslein P. Biochemistry of myometrial contractility. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1992; 6(4): 755–769, indexed in Pubmed: [1335853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1335853/).
31. Goffinet F, Haddad B, Carbonne B, et al. Practical use of sulprostone in the treatment of hemorrhages during delivery. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1995; 24(2): 209–216, indexed in Pubmed: [7782596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7782596/).
32. Bohlmann MK, Rath W. Medical prevention and treatment of postpartum hemorrhage: a comparison of different guidelines. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289(3): 555–567, doi: [10.1007/s00404-013-3016-4](https://doi.org/10.1007/s00404-013-3016-4), indexed in Pubmed: [24006033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24006033/).
33. Prata N, Weidert K. Efficacy of misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage: current knowledge and implications for health care planning. *Int J Womens Health.* 2016; 8: 341–349, doi: [10.2147/IJWH.S89315](https://doi.org/10.2147/IJWH.S89315), indexed in Pubmed: [27536161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27536161/).
34. Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, et al. Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(4): CD000494, doi: [10.1002/14651858.CD000494](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000494), indexed in Pubmed: [11687083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11687083/).
35. Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, et al. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(2): CD003249, doi: [10.1002/14651858.CD003249.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003249.pub3), indexed in Pubmed: [24523225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24523225/).
36. Bigrigg A, Chissell S, Read MD. Use of intra myometrial 15-methyl prostaglandin F2 alpha to control atonic postpartum haemorrhage following vaginal delivery and failure of conventional therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991; 98(7): 734–736, indexed in Pubmed: [1883806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1883806/).
37. Ahmadzia HK, Phillips JM, Katler QS, et al. Tranexamic Acid for Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage: An Update on Management and Clinical Outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2018; 73(10): 587–594, doi: [10.1097/OGX.0000000000000597](https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000597), indexed in Pubmed: [30379320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30379320/).
38. Shakur H, Roberts I, Fawole B, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2017; 389(10084): 2105–2116, doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)30638-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30638-4).
39. Alam A, Choi S. Prophylactic Use of Tranexamic Acid for Postpartum Bleeding Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Transfus Med Rev.* 2015; 29(4): 231–241, doi: [10.1016/j.tmr.2015.07.002](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2015.07.002), indexed in Pubmed: [26282735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26282735/).