

Przywracanie hemostazy w ciężkim krwotoku poporodowym — algorytm 2023

Elżbieta Nowacka 

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego, Warszawa
 Przewodnicząca Sekcji Płynoterapii i Hemostazy Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Nowacka E. Hemostasis restoring in postpartum haemorrhage — algorithm 2023. *J Trans Med* 2023; 16 (1). DOI: 10.5603/JTM.2023.0001. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Krwotok poporodowy (PPH) nadal pozostaje najczęstszą przyczyną okołoporodowych zgonów kobiet w wieku rozrodczym. Cechuje się dużą dynamiką, a najczęściej kobiet umiera w ciągu pierwszej doby połogu i aż 88% z nich w pierwszych 4 godzinach od momentu jego wystąpienia. Postępowanie w każdym masywnym krwotoku położniczym powinno być interdyscyplinarne, zespołowe i wielokierunkowe. Należy podkreślić konieczność jednoczesnego stosowania środków uterotonicznych, metod chirurgicznych i/lub wewnątrznaczyniowych oraz postępowania nakierowanego na przywracanie wolemii i hemostazy. Protokół leczenia ciężkiego PPH należy nakierować na daną pacjentkę i uwzględniać etiologię krwotoku. Wymaga to każdorazowo zdefiniowania objętości krwi krążącej, stopnia jej utraty, wdrożenia adekwatnego do utraty postępowania oraz wyznaczenia punktów początkowych, od których rozpoczyna się agresywne leczenie, oraz punktów końcowych, które dają efekt satysfakcjonujący. Najczęstszą przyczyną ciężkiego, zagrażającego życiu PPH, jest atonia macicy. Przywracanie hemostazy w masywnym PPH polega na toczeniu składników krwi, podaży leków hamujących fibrynolizę, koncentratów czynników krzepnięcia, w tym rFVIIa. O przeżyciu pacjentki często decyduje sama świadomość ryzyka wystąpienia krwotoku, wczesne rozpoznanie i szybkie wdrożenie algorytmów leczenia PPH.

Słowa kluczowe: krwotok, masywny krwotok zagrażający życiu, ciężki krwotok poporodowy, masywna transfuzja, hemostaza, rFVIIa

J. Transf. Med. 2023; 16

Krwotok poporodowy (PPH, *postpartum hemorrhage*) nadal pozostaje najczęstszą przyczyną okołoporodowych zgonów kobiet w wieku rozrodczym [1, 2]. Cechuje się dużą dynamiką, a jego wy-

stąpienie może stanowić zaskoczenie dla zespołu sprawującego opiekę położniczą nad pacjentką. Najwięcej kobiet umiera w ciągu pierwszej doby połogu i aż 88% z nich w pierwszych 4 godzinach

Adres do korespondencji: dr n. med. Elżbieta Nowacka, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa, tel.: 22 584 11 22, e-mail: elzbieta.nowacka@szpital-orlowskiego.pl, mops2506@interia.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

od momentu wystąpienia krwotoku [3]. Prawdopodobnie nawet 90% tych zgonów można by uniknąć poprzez stosowanie ujednoliconych procedur medycznych [4]. Postępowanie w każdym masywnym krwotoku położniczym powinno być interdyscyplinarne, zespołowe i wielokierunkowe. Należy podkreślić konieczność jednoczesnego stosowania środków uterotonicznych, metod chirurgicznych i/lub wewnątrznaczyniowych oraz postępowania nakierowanego na poprawę hemostazy [5]. O przeżyciu pacjentki często decyduje sama świadomość ryzyka wystąpienia krwotoku, wczesne rozpoznanie i szybkie wdrożenie algorytmów leczenia PPH.

Nielatwo jest precyzyjnie zdefiniować PPH, czego dowodem może być występowanie kilku określeń/terminów stosowanych w zależności od przyjętego kryterium [6]. Mnogość definicji jest prawdopodobnie jedną z przyczyn opóźnienia wdrożenia właściwego leczenia. Najpopularniejsza i najbardziej znana formuła to utrata 2000 ml objętości krwi krążącej. Jednak jest to określenie zbyt ogólne i nieprecyzyjne. Z punktu widzenia zmian hemodynamicznych, następstw ogólnoustrojowych i konieczności podjęcia określonych decyzji terapeutycznych bardziej funkcjonalne wydają się pojęcia oceniające szybkość utraty krwi w określonym przedziale czasowym w odniesieniu do aktualnej objętości krwi krążącej u danej pacjentki. Najbardziej rzetelną definicją masywnego PPH jest utrata 20% objętości krwi krążącej, co odpowiada utracie 150 ml/minutę [7]. Aktualne algorytmy postępowania w ciężkim PPH (*sPPH, severe postpartum hemorrhage*) oparte są na fizjologii homeo- i hemostazy ciężarnej/rodzącej oraz na komórkowym modelu układu tworzenia i rozpuszczania skrzepu [8–10].

Organizm matki adaptuje się do rozwijającej się ciąży. Adaptacja dotyczy wielu układów i narządów. Zmienione mechanizmy regulujące homeostazę ustroju ciężarnej na poziomie molekularnym, immunologicznym, hormonalnym i neurogennym oraz funkcja i rola jednostki maciczno-łożyskowej decydują o odpowiedzi ustroju kobiety na bodźce nocyceptywne. W odpowiedzi na krwotok okołoporodowy fundamentalne znaczenie mają adaptacja układu krążenia i układu krzepnięcia oraz zmieniona równowaga w układzie tworzenia skrzepu i fibrynolizy w obrębie łożyska [11].

W terminie porodu liczba płytek krwi w surowicy ciężarnej jest niższa niż w populacji kobiet niebędących w ciąży, co wynika z podprogowego zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*DIC, disseminated intravascular coagulation*), ograniczonego tylko do naczyń włosowatych łoży-

ska. Ciężarna syntetyzuje 200–500% wszystkich czynników krzepnięcia, z wyjątkiem czynnika XIII (*FXIII*), który odpowiada za stabilizację powstającego skrzepu [12]. Ocena aktywności *FXIII* nie jest możliwa za pomocą rutynowych badań: czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (*APTT, activated partial thromboplastin time*), czas protrombinowy (*PT, prothrombin time*) i czas trombinowy (*TT, thrombin time*) [13].

W odpowiedzi na uraz naczyń w organizmie rodzącej i położnicy szybko tworzy się skrzep, ale jest on mało stabilny. W testach „przy łóżku chorego” (*[POC, point of care]: TEG — tromboelastografia, ROTEM — tromboelastometria*) oceniających ogólną fizjologiczną odpowiedź układu tworzenia i rozpuszczania skrzepu, prawidłowy temogram ciężarnej jest nadkrzepliwy. Nadkrzepliwość warunkuje przede wszystkim zwiększone stężenie czynników krzepnięcia, w tym fibrynogenu [14–16].

Fibrynogen odgrywa kluczową rolę we wszystkich etapach hemostazy, zarówno w procesie hemostazy płytkowej, tworzenia skrzepu, jak i fibrynolizy. W ostatnich latach podkreśla się korelację pomiędzy poziomem fibrynogenu oznaczonym u ciężarnej w terminie porodu a możliwością wystąpienia PPH, który może się pojawić u 20–25% pacjentek z poziomem fibrynogenu przekraczającym 4 g/l. U 50% ciężarnych, u których poziom fibrynogenu w terminie porodu oscyluje w granicach normy laboratoryjnej, należy się spodziewać krwotoku, natomiast u wszystkich ciężarnych z poziomem fibrynogenu niższym niż 2 g/l prawdopodobnie rozwinie się PPH [17].

Hemostaza miejsca łożyskowego charakteryzuje się adaptacyjnie zmienioną równowagą pomiędzy *TF* (czynnik tkankowy) a *TFPI* (inhibitor czynnika tkankowego) oraz upośledzeniem fibrynolizy [18, 19]. Aktywacja układu krzepnięcia i zwiększona ekspresja *TF* należą do głównych mechanizmów zabezpieczających rodzącą przed nadmiernymi stratami krwi po oddzieleniu łożyska, a upośledzenie fibrynolizy ułatwia depozycję fibryny i tworzenie skrzepu. Fizjologiczne oddzielenie łożyska wiąże się z jednoczesnym obniżeniem liczby płytek krwi i stężenia czynników krzepnięcia uczestniczących w procesie tworzenia skrzepu [20, 21]. Poziom fibrynogenu ulega obniżeniu nie tylko na skutek jego udziału w procesie formowania skrzepu, ale również z uwagi na jego deponowanie w krwiaku pozałożyskowym. Upośledzenie fibrynolizy ułatwia tworzenie skrzepu, ale występujący u ciężarnych względny niedobór czynnika XIII jest odpowiedzialny za jego mniejszą spójność, stabilność i trwałość. W fizjologicznym krwawieniu, któ-

re pojawia się w prawidłowym porodzie, fibrynoliza jest znacząco upośledzona i przeważa aktywność związana z tworzeniem się skrzepu [22, 23].

Wystąpienie każdego krwotoku w okresie okołoporodowym aktywuje fibrynolizę w obrębie śluzówki macicy i rozpoczyna mechanizm błędnego koła nasilającego utratę krwi [24]. Fibrynoliza w PPH wynika z niedokrwienia endotelium i zwiększonej aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, *tissue plasminogen activator*) [25]. Dużym problem w opanowaniu PPH jest fibrynoliza w drobnych naczyniach włosowatych [26]. Aktywacja fibrynolizy w początkowym okresie krwotoku może być tylko ograniczona do miejsca pozałożyskowego i często nie można jej stwierdzić systemowo przyłóżkowymi metodami POC, takimi jak tromboelastografia i tromboelastometria (badanie TEG lub badanie ROTEM). Z uwagi na zużycie i depozyt fibrynogeny po fizjologicznym oddzieleniu się łożyska najniższe jego stężenie obserwuje się w pierwszej dobie porodu i u takich pacjentek wystąpienie PPH koreluje z możliwością ciężkiej koagulopatii, afibrynogenemii i krwotokiem zagrażającym życiu, trudnym do opanowania klasycznymi metodami [27]. Fibrynogen należy do białek ostrej fazy i od 72. godziny porodu jego stężenie systematycznie rośnie. Dodatkowo w pierwszych 3 dobach porodu jest upośledzona zdolność płytek krwi do adhezji i agregacji [28].

Postępowanie w ciężkim PPH wiąże się z koniecznością zdefiniowania u rodzącej objętości krwi krążącej, stopnia jej utraty oraz punktów początkowych, od których rozpoczyna się agresywne leczenie, i punktów końcowych takich, które nas satysfakcjonują, oraz wdrożenia adekwatnego postępowania [29–31].

Najczęstszą przyczyną ciężkiego, zagrażającego życiu krwotoku poporodowego jest atonia macicy (70% PPH) [32]. Kluczowym problemem, w warunkach oddziału położniczego, pozostaje zdefiniowanie objętości krwi krążącej [33, 34].

Na opracowanym algorytmie przedstawiono w formie tabelarycznej (tab. 1 i tab. 2) szacunkową objętość i odsetek utraconej objętości krwi u danej pacjentki w zależności od masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) [35]. U ciężarnych z prawidłową masą ciała szacowana objętość krwi krążącej to 100 ml/kg mc. [36], natomiast u ciężarnych z BMI > 35 to tylko 73 ml/kg mc. i jest ona zbliżona do szacowanej objętości u pacjentek z prawidłową masą ciała niebędących w ciąży (70 ml/kg mc.) [37]. Kliniczna ocena utraconej objętości krwi krążącej w PPH może być bardzo trudna i zwykle niedoszacowana [38]. Dużym

ryzykiem niedoszacowania obciążone są zarówno kobiety ciężarne z niską masą ciała, jak i kobiety z otyłością.

W codziennej praktyce rutynowo nie waży się wszystkich materiałów opatrunkowych wykorzystanych w procedurze zabiegowej, a utrata oceniana jest głównie na podstawie liczby użytych serwet operacyjnych. W zależności od stopnia nasączenia standardowej serwety chirurgicznej (45 × 45 cm) przyjmuje się utratę w zakresie 100–300 ml, ale ocena jest bardzo subiektywna. Na przykład mokry gazik o wymiarach 5 × 5 cm to 30 ml utraconej objętości krwi, a gazik 10 × 10 cm to aż 60 ml utraty i ten ubytek zwykle bywa pomijany [39].

W zależności od stopnia utraty i towarzyszących objawów klinicznych wyróżniono cztery kategorie nasilenia hipowolemicznego wstrząsu krwotocznego, co przedstawiono w tabeli 3 [40, 41].

Aktualnie przyjmuje się, iż wykonanie badania równowagi kwasowo-zasadowej (za pomocą analizatora do szybkiej oceny parametrów krytycznych) pozwala tylko na podstawie jednego parametru — niedoboru zasad (BE) ocenić w ciągu minuty stopień nasilenia wstrząsu krwotocznego. Sekwencyjna (co ok. 20 minut) ocena BE pozwala także na monitorowanie krwotoku i może mieć wartość prognostyczną, zwłaszcza że, z uwagi na adaptację układu krążenia do ciąży, parametry stanu ogólnego matki dość długo pozostają prawidłowe, pomimo znacznej utraty krwi [42].

Zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie krwi mierzone metodą nieinwazyjną może być prawidłowe u 20–30% pacjentek z utratą powyżej 1500–2000 ml [43]. Punkt krytyczny to utrata 40% objętości krwi krążącej z uwagi na przejście wstrząsu w fazę dekompensacji [44].

Efektorem zaburzonego przepływu włósniczkowego, w obrębie mikrokrążenia ważnych życiowo narządów, jest zmniejszone dostarczanie tlenu do tkanek; skutkiem tego jest hipoksja i kwasica metaboliczna oraz przyleganie granulocytów obojętnochłonnych do śródbłonna, zastój krwi, wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, niedokrwienie i rozwój niewydolności wielonarządowej, co wiąże się ze złym rokowaniem, a w przypadku przeżycia, do jakości życia. Dlatego ostatnim momentem, w którym należy rozpocząć agresywne leczenie PPH, to utrata 30% objętości krwi krążącej dla danej pacjentki, co w położnictwie nazwano „Regułą trzydziestek” (tab. 4) [45].

W każdym przypadku PPH należy uwzględnić odpowiedź układu krzepnięcia na krwotok w zależności od jego etiologii. W atonii i urazach dróg rodnych koagulopatia jest zależna w równym

Tabela 1. Objętość krwi krążącej i procent utraty w zależności od masy ciała i wartości wskaźnika masy ciała (BMI) < 35

	Masa ciała [kg]																					
	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	
BMI < 35: Objętość krwi 100 ml/kg [ml]	5000	5500	6000	6500	7000	7500	8000	8500	9000	9500	10 000											
20% utraty [ml]	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000											
30% utraty [ml]	1500	1650	1800	1950	2100	2250	2400	2550	2700	2850	3000											
40% utraty [ml]	2000	2200	2400	2600	2800	3000	3200	3400	3600	3800	4000											

Tabela 2. Objętość krwi krążącej i procent utraty w zależności od masy ciała i wartości wskaźnika masy ciała (BMI) > 35

	Masa ciała [kg]																				
	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150
BMI > 35: Objętość krwi 73 ml/kg [ml]							5840	6205	6570	6935	7300	7665	8030	8395	8760	9125	9490	9855	10 220	10 585	10 950
20% utraty [ml]							1168	1241	1314	1387	1460	1533	1606	1679	1752	1825	1898	1971	2044	2117	2190
30% utraty [ml]							1753	1861	1971	2080	2190	2299	2409	2518	2628	2737	2847	2956	3066	3176	3285
40% utraty [ml]							2336	2482	2628	2774	2920	3066	3212	3358	3504	3650	3796	3942	4088	4234	4380

Tabela 3. Cztery kategorie nasilenia hipowolemicznego wstrząsu krwotocznego w zależności od stopnia utraty krwi i towarzyszących temu objawom klinicznym

Kategoria/ nasilenie wstrząsu	% utraty	Objętość krewi [ml]	Tachykardia μ/min	SBP/DPB	SI=HR/ SBP	Niedobór zasad	Objawy	Leczenie prohemostatyczne	
								Kwas traneksamowy	Kwas traneksamowy
I/Wyrównany	10–15	500–1000	100/min	Norma	0,9–1,0	≤ 2		Kwas traneksamowy	
II/Nieznaczny	15–20	1200–1500	< 120/min	SBP — norma DBP ↓	1,0	–2 do –6	Wazokonstrykcja obwodowa Opóźniony powrót włośniczkowy > 2 s Tętno słabo napięte Zmniejszona diureza	Kwas traneksamowy	KKCz
III/Średni	25–35	1600–2200	> 120/min	SBP ↓ 70–80 mmHg	1,0–1,4	–6 do –10	Blade powłoki Pobudzenie Nitkowate tętno Tachypnoe Oliguria	Kwas traneksamowy Fibrynogen Calcium Noradrenalina	KKCz/FFP/ KRIO/ rFVIIa PCC
IV/Ciężki	35–45	> 2500	> 140/min	SBP ↓ ↓ 50–70 mmHg	> 1,5	≥ 10	Senność Szare powłoki Brak powrotu włośniczkowego Anuria	Kwas traneksamowy Fibrynogen Calcium Noradrenalina	KKCz/FFP/ KRIO/ rFVIIa PCC

DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; FFP (fresh frozen plasma) — osocze świeżo mrożone; HR (heart rate) — czynność serca; KKCz — koncentrat krwinek czerwonych; KRIO — krioprecypitat; PCC (prothrombin complex concentrates) — koncentrat czynników zespołu protrombiny; rFVIIa (recombinant activated factor VII) — aktywowany rekombinowany VII czynnik krzepnięcia; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; SI (shock index) — indeks wstrząsu = HR/SBP

Tabela 4. Reguła „trzydziestek” pozwalająca na szacunkową ocenę utraty krwi o 30% na podstawie zmiany wybranych parametrów o 30 (w odpowiadających jednostkach)

Reguła „30”
Obniżenie ciśnienia skurczowego o 30%
Przyspieszenie czynności serca o 30%
Zwiększenie liczby oddechów o 30%
Obniżenie stężenia hemoglobiny (HGB) i hematokrytu (HT) o 30%
Ograniczenie diurezy poniżej 30 ml/h

stopniu od zużycia czynników krzepnięcia i hemodylucji [46], natomiast przedwczesne oddzielenie łożyska prawidłowo usadowionego jest wyraźnym przykładem zużycia fibrynogenu aż do afibrynogenemii włącznie [47]. Zator płynem owodniowym to koagulopatia wynikająca z utraty i biodegradacji czynników krzepnięcia oraz zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Atonia macicy w trakcie cesarskiego cięcia może być także nietypową postacią zatoru płynem owodniowym i wymaga wdrożenia algorytmu AOK (ATROPINA–ONDA–SETRON–KETONAL), aby zahamować przejście fazy płucnej w następną (sercową, koagulopatii) [48]. Wykazano, że każdy PPH to przede wszystkim zużycie fibrynogenu [49]. Występuje liniowa zależność pomiędzy stopniem utraty objętości krwi krążącej a stężeniem fibrynogenu, czego nie zaobserwowano w przypadku poziomu hemoglobiny i rutynowych badań układu krzepnięcia [50, 51].

Postępowanie w ciężkim PPH to działanie wielospecjalistyczne, które jest prowadzone jednocześnie. Leczenie pacjentki z ciężkim PPH nie opiera się na wiedzy i umiejętnościach pojedynczego lekarza, ale na licznych zespole osób ciężko pracujących i współpracujących. Masywny PPH to zawsze masywna transfuzja oraz resuscytacja objętości i resuscytacja hemostazy. Implementacja algorytmu Holocomba (stosunek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) do osocza świeżo mrożonego (FFP, *fresh frozen plasma*) – KKCz : FFP – 1:1) bardzo dobrze sprawdza się w położnictwie i od czasu wprowadzenia znacząco poprawił rokowanie w ciężkim, zagrażającym życiu PPH [52].

Rekomendowane wstępne postępowanie obejmuje możliwie szybkie wstępne zamówienie 4 j. KKCz, 4 j. FFP i 4 j. KRIO (krioprecypitatu). Jeśli krwawienie trwa nadal i/lub nasila się, w następnym etapie należy zamówić kolejne 4 j. KKCz, 4 j. FFP, 4 j. KRIO i 1 j. KKP (koncentrat krwinek płytkowych, zlewany lub z aferezy; dawka terapeutyczna). Jeśli od samego początku zamawiamy

powyżej 5 j. KKCz, to od razu zamawiamy także KKP w stosunku stechiometrycznym [53]. Należy pamiętać, że zamówienie składników krwi nawet w ośrodkach, które w lokalizacji mają własny Bank Krwi, wiąże się z koniecznością rozmrożenia FFP i krioprecypitatu, co opóźnia o około 30–40 minut możliwość ich przetoczenia [54]. Istnieje procedura bezzwłocznego pozyskania KKCz do szybkiej transfuzji bez próby zgodności, ale podaż erytrocytów nie wpływa na poprawę hemostazy.

Zawsze powinno się zabezpieczyć przynajmniej dwa duże dojsścia obwodowe i rozpocząć płynoterapię zbilansowanymi krystaloidami z uwzględnieniem różnicy silnych jonów (SID) [55] w algorytmie ROSE (resuscytacja–optymalizacja–stabilizacja–eliminacja) w celu przywrócenia wolemii [56]. W trakcie infuzji, w hipowolemicznym wstrząsie krwotocznym, krystaloidy pozostają w świetle naczyń i zachowują się jak koloidy. Po zakończeniu wlewu w 60–70% opuszczają łożysko naczyniowe. Dodatkowo należy włączyć stabilizację łożyska naczyniowego wlewem katecholamin (noradrenalina) tak, aby do czasu opanowania chirurgicznej przyczyny krwawienia utrzymywać permissywną hipotensję ze średnim ciśnieniem tętniczym (MAP, *mean arterial pressure*) nieprzekraczającym 65 mmHg [57]. Agresywne postępowanie w celu poprawy wolemii często jest przyczyną jatrogennej koagulopatii z rozcieńczenia [58]. Ponadto narastająca kwasica i wychłodzenie pogarszają warunki powstawania skrzepu. Matka umiera najczęściej z powodu zaburzeń hemostazy i wolemii, nie zaś z powodu nieprawidłowego stężenia hemoglobiny [59].

Jednym z najważniejszych członków zespołu operującego jest czynnik „czternasty” — sprawny i doświadczony położnik (perinatolog), któremu nie obce są chirurgiczne techniki opanowywania krwawienia [60].

Jednocześnie zespół anestezjologiczny stara się utrzymać prawidłową ciepłotę ciała (normotermia) i zapobiegać kwasicy [61]. Kluczowe znaczenie ma zahamowanie fibrynolizy przy zastosowaniu kwasu traneksamowego (TXA, *tranexamic acid*), który należy podać dożylnie, najszybciej jak to tylko możliwe, w dawce 20 mg/kg mc., najczęściej 1 g [62–64]. Kolejny etap to substytucja fibrynogenu w formie koncentratu w dawce 2–4 g lub krioprecypitatu (2 j./10 kg mc.) [65]. W ośrodkach, które nie mają własnego Banku Krwi, ratunkowo w terapii pomostowej w oczekiwaniu na składniki krwi można zastosować koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrates*) w dawce 500–1000 j. [66].

W kwietniu 2022 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała stosowanie aktywowanego rekombinowanego VII czynnika krzepnięcia (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*) w ciężkim krwotoku poporodowym [67, 68]. Lek należy użyć dożylnie w sytuacji nieadekwatnego działania środków uterotonicznych i nasilającego się krwawienia niedającego się opanować postępowaniem konwencjonalnym oraz prawdopodobnej konieczności eskalacji działań zabiegowych w celu ratowania życia pacjentki [69]. To postępowanie zostało przedstawione jako pierwszy punkt zdefiniowanej podaży rFVIIa (1 rFVIIa) w algorytmie przywracania hemostazy w krwotoku położniczym (ryc. 1) [70].

Z uwagi na fizjologicznie wysoki poziom fibrynogenu i innych czynników krzepnięcia u ciężarnej, nawet przy szybkiej utracie 20–30% objętości krwi krążącej, przy odpowiednio wczesnym podaniu rekomendowanej dawki leku, zapewnione są hemostatyczne warunki działania rFVIIa, a u pacjentki nie zdąży się rozwinąć kwasica i nie występuje hipotermia. Rutynowo zaleca się dawkę 60–90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. z możliwością jej powtórzenia po 30 minutach [71]. Dawkowanie rFVIIa w zależności od masy ciała przedstawiono w tabeli 5.

Na podstawie wykonanych badań globalnej oceny tworzenia skrzepu (TEG, ROTEM) wykazano duże bezpieczeństwo jednorazowego zastosowania nawet do 4 g TXA w PPH. Kwas traneksamowy zmniejsza o 50% utratę krwi i konieczność transfuzji [72].

W każdym przypadku PPH należy suplementować fibrynogen; 1 g koncentratu fibrynogenu podnosi stężenie fibrynogenu w osoczu pacjentki o 0,3 g/dl [73–76]. W Polsce głównym źródłem fibrynogenu jest krioprecypitat, który zawiera, poza pierwszym czynnikiem krzepnięcia, dodatkowo czynnik FXIII, FVIII oraz czynnik VWF.

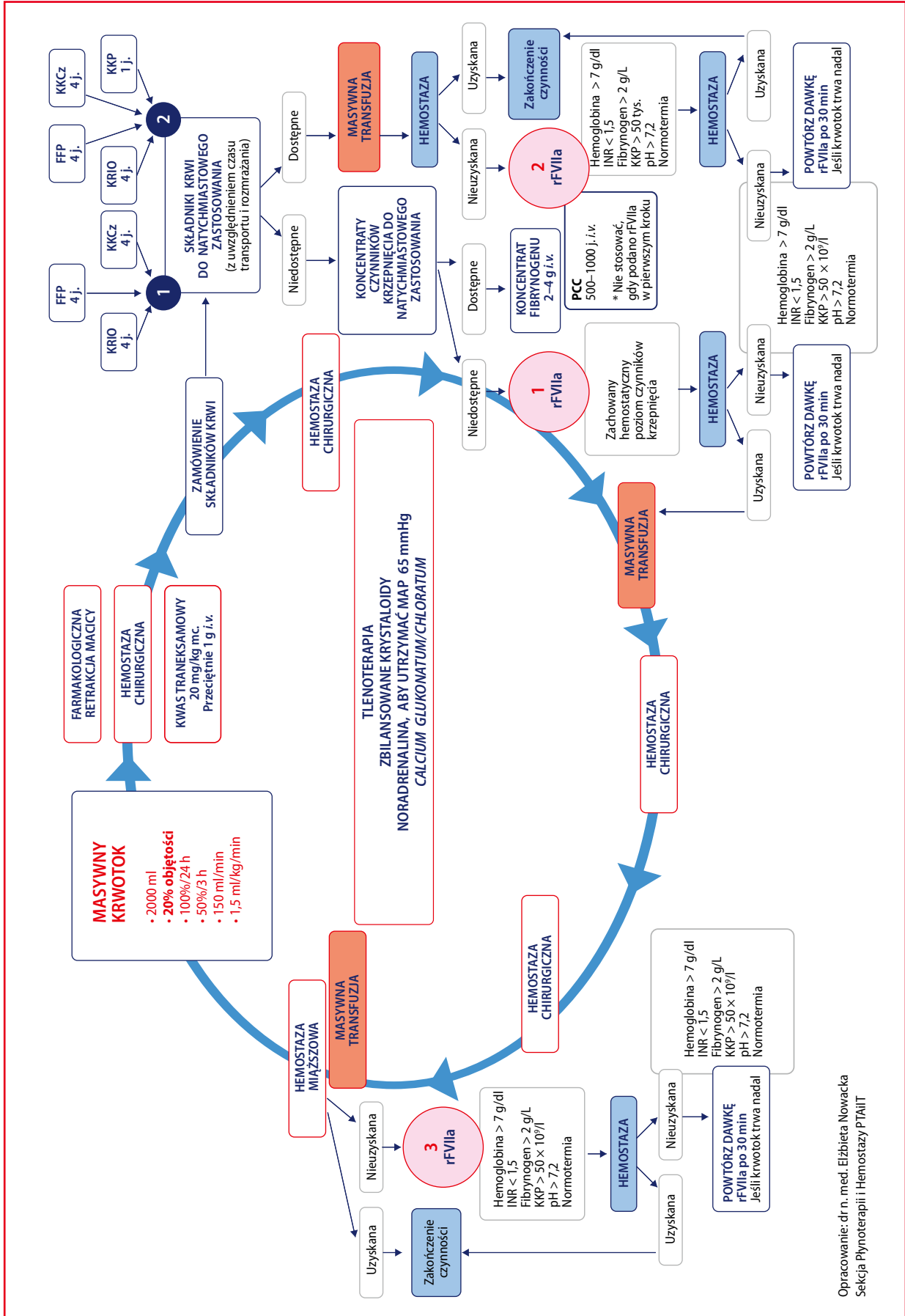
Transfuzja krioprecypitatu jest niezbędna z uwagi na niedobór u kobiet ciężarnych czynnika XIII, który stabilizuje skrzep [77, 78]. Tylko podaż koncentratu fibrynogenu i/lub krioprecypitatu podnosi poziom fibrynogenu w osoczu do poziomu hemostatycznego (poziom hemostatyczny u krwawiącej pacjentki wynosi 2,5–3 d/l) [65], natomiast transfuzja FFP często rozcieńcza endogeny fibrynogen. Aby uzupełnić poziom czynników krzepnięcia do wartości hemostatycznych, należy podać osocze w dawce 30 ml/kg mc., ponieważ rutynowa podaż FFP w dawce 10–15 ml/kg mc. nie zapewnia ich hemostatycznych poziomów [79]. Zastosowanie

dożylnie PCC w dawce 500–1000 j. jest skuteczniejsze niż ekwiwalentne dawki FFP [80, 81]. Jeśli zastosowano rFVIIa w pierwszym punkcie zdefiniowanej podaży przez EMA, nie wolno podawać PCC z uwagi na podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

W przypadku postępowania w PPH zgodnie z algorytmem przywracania hemostazy (podanie TXA, koncentratu fibrynogenu/krioprecypitatu, PCC) z następową maszyną transfuzją (KKCz:FFP — 1:1, krioprecypitat 2 j./10 kg/mc., KKP — koncentrat krwinek płytkowych), utrzymaniem prawidłowego osoczonego poziomu wapnia zjonizowanego, pod warunkiem że u pacjentki nie występuje kwasica, temperatura ciała nie jest obniżona (hipotermia), a stężenie hemoglobiny wynosi powyżej 7 g/dl, fibrynogenu > 2 g/l, liczba płytek krwi > $50 \times 10^9/\text{l}$, wobec braku zadowalającej hemostazy i/lub krwawienia miąższowego niedającego się opanować i/lub zjawiska „ongoing”, należy rozważyć podanie rFVIIa według punktu drugiego algorytmu przywracania hemostazy (2 rFVIIa) [82].

W sytuacji trwającego zabiegu operacyjnego i utrzymującego się krwawienia po 30 minutach od pierwszej dawki można podać kolejną dawkę rFVIIa, pod warunkiem skutecznego działania leku. W wyjątkowych sytuacjach, jeśli pomimo wdrażanych działań chirurgicznych nie uzyskano hemostazy miąższowej, można rozważyć podanie dwóch dawek rFVIIa w odstępach 30-minutowych w warunkach zapewniających skuteczne działanie leku (stężenie fibrynogenu > 2 g/l, liczba płytek krwi powyżej $50 \times 10^9/\text{l}$, pH > 7,2) według punktu trzeciego algorytmu ratowania hemostazy (3 rFVIIa) [83, 84].

Działania medyczne w ciężkim, zagrażającym życiu PPH, zgodne z zaprezentowanym algorytmem wsparcia hemostazy, znacząco zmniejszają ryzyko zgonu matek w okresie okołoporodowym, poprawiają rokowanie i pozwalają na zachowanie płodności. Zasadniczą rolę odgrywa stałe uaktualnianie wiedzy oraz podnoszenie kwalifikacji wszystkich zespołów biorących udział w procesie leczenia PPH. Optymalizacja postępowania, przygotowanie, racjonalne wykorzystanie zasobów i protokolowanie działań przyczyniają się do poprawy wyników i rokowania u pacjentek z krwotokiem poporodowym.



Opracowanie: dr n. med. Elżbieta Nowacka
Sekcja Płynoterapii i Hemostazy PTAiIT

Rycina 1. Postępowanie anesteziologiczno-polożnicze w sytuacji wystąpienia ciężkiego krwotoku poporodowego — algorytm przywracania hemostazy w krwotoku polożniczym 2023
FFP (fresh frozen plasma) — osocze świeżo mrożone; INR (international normalized ratio) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; KCZz — koncentrat krwinek czerwonych; KKP — koncentrat krwinek płytkowych; KRIO — krioprecypitat; MAP (mean arterial pressure) — średnie ciśnienie tętnicze; PCC (prothrombin complex concentrates) — koncentrat czynników zespołu protrombiny; rFVIIa (recombinant activated factor VII) — aktywowany rekombinowany VII czynnik krzepnięcia

Tabela 5. Dawkowanie aktywowanego rekombinowanego VII czynnika krzepnięcia (rFVIIa) w ciężkim krwotoku poporodowym (sPPH) w zależności od masy ciała i dostępnych fiolek/opakowań

Masa ciała [kg]	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150
Dawkowanie rFVIIa w zależności od masy ciała i dostępnych fiolek/opakowań																					
Ilość mg przy dawce 50 µg/kg mc.	3	3,3	3,6	3,9	4,2	4,5	4,8	5,1	5,4	5,7	6	6,3	6,6	6,9	7,2	7,5	7,8	8,1	8,4	8,7	9
Liczba fiolek potrzebnych do przygotowania pojedynczej dawki	1 x 1 mg + 1 x 2 mg	2 x 2 mg	2 x 2 mg	2 x 2 mg	1 x 5 mg	1 x 5 mg	1 x 5 mg	1 x 5 mg + 1 x 1 mg	1 x 5 mg + 1 x 1 mg	1 x 5 mg + 1 x 1 mg	1 x 5 mg + 1 x 1 mg	1 x 5 mg + 1 x 2 mg	1 x 5 mg + 1 x 2 mg	1 x 5 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg	1 x 8 mg	1 x 8 mg	1 x 8 mg + 1 x 1 mg	1 x 8 mg + 1 x 1 mg	1 x 8 mg + 1 x 1 mg	1 x 8 mg + 1 x 1 mg
Ilość mg przy dawce 90 µg/kg mc.	4,5	4,95	5,4	5,85	6,3	6,75	7,2	7,65	8,1	8,55	9	9,45	9,9	10,35	10,8	11,25	11,7	12,15	12,6	13,05	13,5
Liczba fiolek potrzebnych do przygotowania pojedynczej dawki	1 x 5 mg	1 x 5 mg	1 x 5 mg	1 x 5 mg	1 x 5 mg + 1 x 1 mg	1 x 5 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg	1 x 8 mg	1 x 8 mg + 1 x 1 mg	1 x 8 mg + 1 x 1 mg	1 x 8 mg + 1 x 1 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg
Dawka średnia (w zaokrągleniu)	4	4	5	5	5	6	6	6	7	7	8	8	8	9	9	9	10	10	11	11	11
Liczba fiolek potrzebnych do przygotowania pojedynczej dawki średniej	2 x 2 mg lub 1 x 5 mg	2 x 2 mg lub 1 x 5 mg	1 x 5 mg	1 x 5 mg	1 x 5 mg	1 x 5 mg + 1 x 2 mg	1 x 5 mg + 1 x 2 mg	1 x 5 mg + 1 x 2 mg	1 x 5 mg + 1 x 2 mg	1 x 5 mg + 1 x 2 mg	1 x 5 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg
Optymalna liczba fiolek na zabezpieczenie oddziału w dwie dawki dla pacjentek o masie ciała 50–150 kg	* Po rozpuszczeniu można podać 1 mg, a pozostałą część leku przechowywać w fiołce przez 6 godzin w temperaturze do 25°C i użyć przy dawce powtórnej z drugą fiołką 5 mg										+ 2 x 8 mg										
** Po rozpuszczeniu można podać 3 mg, a pozostałą część leku przechowywać w fiołce przez 6 godzin w temperaturze do 25°C i użyć przy dawce powtórnej z drugą fiołką 8 mg, uzyskując wysokość dawki minimalnej																					
Ampułkostrzykawka z rozpuszczalnikiem dla dawki 5 mg i 8 mg ma pojemność 10 ml, co pozwala na połączenie rozpuszczonych dawek dla pacjentek o masie ciała 60–135 kg w jednej ampułkostrzykawce																					

rFVIIa (recombinant activated factor VII) — aktywowany rekombinowany VII czynnik krzepnięcia; sPPH (severe postpartum hemorrhage) — ciężki krwotok poporodowy

Konflikt interesów: nie zgłoszono**Piśmiennictwo**

- Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(6): e323–e333, doi: [10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X), indexed in Pubmed: [25103301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25103301/).
- World Health Organization. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division 2019, Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327596>.
- WHO. Maternal mortality: key facts. 2018. <http://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/maternal-mortality> (accessed Dec 12, 2022).
- Diguisto C, Saucedo M, Kallianidis A, et al. BÅdker B, Buoncristiano M. Maternal mortality in eight European countries with enhanced surveillance systems: descriptive population based study. *BMJ* 2022; 379.
- Bohren MA, Lorencatto F, Coomarasamy A, et al. Formative research to design an implementation strategy for a postpartum hemorrhage initial response treatment bundle (E-MOTIVE): study protocol. *Reprod Health*. 2021; 18(1): 149, doi: [10.1186/s12978-021-01162-3](https://doi.org/10.1186/s12978-021-01162-3), indexed in Pubmed: [34261508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34261508/).
- Bienstock JL, Eke AC, Hueppchen NA, et al. Postpartum hemorrhage. *N Engl J Med*. 2021; 384(17): 1635–1645, doi: [10.1056/NEJMra1513247](https://doi.org/10.1056/NEJMra1513247), indexed in Pubmed: [33913640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33913640/).
- Shah A, Kerner V, Stanworth SJ, et al. Major haemorrhage: past, present and future. *Anaesthesia*. 2023; 78(1): 93–104, doi: [10.1111/anae.15866](https://doi.org/10.1111/anae.15866), indexed in Pubmed: [36089857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36089857/).
- Llau JV, Acosta FJ, Escolar G, et al. Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage (HEMOMAS document). *Med Intensiva*. 2015; 39(8): 483–504, doi: [10.1016/j.medin.2015.05.002](https://doi.org/10.1016/j.medin.2015.05.002), indexed in Pubmed: [26233588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233588/).
- Kogutt BK, Vaught AJ. Postpartum hemorrhage: Blood product management and massive transfusion. *Semin Perinatol*. 2019; 43(1): 44–50, doi: [10.1053/j.semperi.2018.11.008](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.11.008), indexed in Pubmed: [30527516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527516/).
- Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2015; 70: 78–86, doi: [10.1111/anae.12913](https://doi.org/10.1111/anae.12913), indexed in Pubmed: [25440400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25440400/).
- Greer O, Shah N, Johnson M. Maternal sepsis update: current management and controversies. *Obstet Gynaecol*. 2019; 22(1): 45–55, doi: [10.1111/tog.12623](https://doi.org/10.1111/tog.12623).
- Coopland A, Alkjaersig N, Fletcher AP. Reduction in plasma factor 13 (fibrin stabilizing factor) concentration during pregnancy. *J Lab Clin Med*. 1969; 73(1): 144–153, indexed in Pubmed: [5762158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5762158/).
- Bedson R, Riccoboni A. Physiology of pregnancy: clinical anaesthetic implications. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2014; 14(2): 69–72, doi: [10.1093/bjaceaccp/mkt036](https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt036).
- Ramler P, Gillissen A, Henriquez D, et al. Clinical value of early viscoelastometric point-of-care testing during postpartum hemorrhage for the prediction of severity of bleeding: A multicenter prospective cohort study in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021; 100(9): 1656–1664, doi: [10.1111/aogs.14172](https://doi.org/10.1111/aogs.14172), indexed in Pubmed: [33999407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33999407/).
- Gillissen A, van den Akker T, Caram-Deelder C, et al. Comparison of thromboelastometry by ROTEM Delta and ROTEM Sigma in women with postpartum haemorrhage. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019; 79(1-2): 32–38, doi: [10.1080/00365513.2019.1571220](https://doi.org/10.1080/00365513.2019.1571220), indexed in Pubmed: [30727759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30727759/).
- Liew-Spilger AE, Sorg NR, Brenner TJ, et al. Viscoelastic hemostatic assays for postpartum hemorrhage. *J Clin Med*. 2021; 10(17), doi: [10.3390/jcm10173946](https://doi.org/10.3390/jcm10173946), indexed in Pubmed: [34501395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34501395/).
- Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(2): 266–273, doi: [10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x), indexed in Pubmed: [17087729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17087729/).
- Aharon A, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in trophoblast cells: implications for placental hemostasis. *Thromb Haemost*. 2004; 92(4): 776–786, doi: [10.1160/TH04-01-0033](https://doi.org/10.1160/TH04-01-0033), indexed in Pubmed: [15467908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15467908/).
- Dusse LM, Carvalho Md, Cooper AJ, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor: a potential role in pregnancy and obstetric vascular complications? *Clin Chim Acta*. 2006; 372(1-2): 43–46, doi: [10.1016/j.cca.2006.03.025](https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.03.025), indexed in Pubmed: [16713593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16713593/).
- Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003; 16(2): 153–168, doi: [10.1016/s1521-6926\(03\)00021-5](https://doi.org/10.1016/s1521-6926(03)00021-5), indexed in Pubmed: [12763484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12763484/).
- Anderson CA, Avery MD. Anatomy and physiology during labor and birth. In: King TL, Brucker MC, Osborne K, Jevitt CM, eds. *Varney's Midwifery*. 6th ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning, LLC; 2019: 861–880.
- Fu M, Liu J, Xing J, et al. Reference intervals for coagulation parameters in non-pregnant and pregnant women. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 1519, doi: [10.1038/s41598-022-05429-y](https://doi.org/10.1038/s41598-022-05429-y), indexed in Pubmed: [35087162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35087162/).
- Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015; 29(1): 17–24, doi: [10.1016/j.blre.2014.09.003](https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003), indexed in Pubmed: [25294122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294122/).
- Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood*. 2014; 124(11): 1727–1736, doi: [10.1182/blood-2014-04-567891](https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-567891), indexed in Pubmed: [25024304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024304/).
- Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, et al. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost*. 2009; 101(4): 755–761, indexed in Pubmed: [19350122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19350122/).
- Moore HB, Moore EE, Morton AP, et al. Shock-induced systemic hyperfibrinolysis is attenuated by plasma-first resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 79(6): 897–903; discussion 903, doi: [10.1097/TA.0000000000000792](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000792), indexed in Pubmed: [26680132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26680132/).
- Erez O. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy — Clinical phenotypes and diagnostic scores. *Thromb Res*. 2017; 151 Suppl 1: S56–S60, doi: [10.1016/S0049-3848\(17\)30069-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30069-5), indexed in Pubmed: [28262236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262236/).
- Valera MC, Parant O, Vayssiere C, et al. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. *Platelets*. 2010; 21(8): 587–595, doi: [10.3109/09537104.2010.509828](https://doi.org/10.3109/09537104.2010.509828), indexed in Pubmed: [20873962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20873962/).
- Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG*. 2006; 113(8): 919–924, doi: [10.1111/j.1471-0528.2006.01018.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01018.x), indexed in Pubmed: [16907938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16907938/).

30. Dildy GA, Paine AR, George NC, et al. Estimating blood loss: can teaching significantly improve visual estimation? *Obstet Gynecol.* 2004; 104(3): 601–606, doi: [10.1097/01.AOG.0000137873.07820.34](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000137873.07820.34), indexed in Pubmed: 15339775.
31. Lertbunnaphong T, Lathanapat N, Leetheeragul J, et al. Postpartum blood loss: visual estimation versus objective quantification with a novel birthing drape. *Singapore Med J.* 2016; 57(6): 325–328, doi: [10.11622/smedj.2016107](https://doi.org/10.11622/smedj.2016107), indexed in Pubmed: 27353510.
32. Nyfløt L, Sandven I, Stray-Pedersen B, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2017; 17(1), doi: [10.1186/s12884-016-1217-0](https://doi.org/10.1186/s12884-016-1217-0), indexed in Pubmed: 28068990.
33. Langlois C. Post-partum transfusion: The view of the anaesthetist in a delivery room. *Transfus Clin Biol.* 2019; 26(3): 150–151, doi: [10.1016/j.trachi.2019.06.233](https://doi.org/10.1016/j.trachi.2019.06.233), indexed in Pubmed: 31400931.
34. Kogutt BK, Vaught AJ. Postpartum hemorrhage: Blood product management and massive transfusion. *Semin Perinatol.* 2019; 43(1): 44–50, doi: [10.1053/j.semperi.2018.11.008](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.11.008), indexed in Pubmed: 30527516.
35. Hernandez JS, Alexander JM, Sarode R, et al. Calculated blood loss in severe obstetric hemorrhage and its relation to body mass index. *Am J Perinatol.* 2012; 29(7): 557–560, doi: [10.1055/s-0032-1310528](https://doi.org/10.1055/s-0032-1310528), indexed in Pubmed: 22495893.
36. Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Haematol.* 1985; 14(3): 601–612, indexed in Pubmed: 4075604.
37. Vricella LK, Louis JM, Chien E, et al. Blood volume determination in obese and normal-weight gravidas: the hydroxyethyl starch method. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(3): 408.e1–408.e6, doi: [10.1016/j.ajog.2015.05.021](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.021), indexed in Pubmed: 25981844.
38. Kennedy H, Haynes SL, Shelton CL. Maternal body weight and estimated circulating blood volume: a review and practical nonlinear approach. *Br J Anaesth.* 2022; 129(5): 716–725, doi: [10.1016/j.bja.2022.08.011](https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.08.011), indexed in Pubmed: 36167682.
39. Patel A, Goudar SS, Geller SE, et al. Drape estimation vs. visual assessment for estimating postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 93(3): 220–224, doi: [10.1016/j.ijgo.2006.02.014](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.02.014), indexed in Pubmed: 16626718.
40. Gaddipati, S., & Vercauteren, M. (2013). Shock. In M. Velde, H. Scholefield, & L. Plante (Eds.), *Maternal Critical Care: A Multidisciplinary Approach* (pp. 160-173). Cambridge: Cambridge University Press.
41. Chauhan M, Gray K, Foley M. Bleeding During Pregnancy. *Obstetric Catastrophes.* 2021: 587–606, doi: [10.1007/978-3-030-70034-8_46](https://doi.org/10.1007/978-3-030-70034-8_46).
42. Rixen D, Raum M, Bouillon B, et al. Arbeitsgemeinschaft. Base deficit development and its prognostic significance in posttrauma critical illness: an analysis by the trauma registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Shock.* 2001; 15(2): 83–89, doi: [10.1097/00024382-200115020-00001](https://doi.org/10.1097/00024382-200115020-00001), indexed in Pubmed: 11220646.
43. Vousden N, Nathan HL, Shennan AH. Innovations in vital signs measurement for the detection of hypertension and shock in pregnancy. *Reprod Health.* 2018; 15(Suppl 1): 92, doi: [10.1186/s12978-018-0533-4](https://doi.org/10.1186/s12978-018-0533-4), indexed in Pubmed: 29945641.
44. Pacagnella RC, Borovac-Pinheiro A. Assessing and managing hypovolemic shock in puerperal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 61: 89–105, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2019.05.012](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.05.012), indexed in Pubmed: 31345740.
45. Carillo AP, Chandrarahan E. Postpartum haemorrhage and haematological management. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine.* 2014; 24(10): 291–295, doi: [10.1016/j.ogrm.2014.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2014.07.004).
46. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology.* 2010; 113(5): 1205–1219, doi: [10.1097/ALN.0b013e3181f22b5a](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181f22b5a), indexed in Pubmed: 20881594.
47. Kim JW, Lee YK, Chin JH, et al. Development of a scoring system to predict massive postpartum transfusion in placenta previa totalis. *J Anesth.* 2017; 31(4): 593–600, doi: [10.1007/s00540-017-2365-8](https://doi.org/10.1007/s00540-017-2365-8), indexed in Pubmed: 28466102.
48. Long M, Martin J, Biggio, J. Atropine, ondansetron, and ketorolac: supplemental management of amniotic fluid embolism. *Ochsner Journal.* 2022; 22(3): 253–257, doi: [10.31486/toj.21.0107](https://doi.org/10.31486/toj.21.0107), indexed in Pubmed: 36189093.
49. Butwick AJ. Postpartum hemorrhage and low fibrinogen levels: the past, present and future. *Int J Obstet Anesth.* 2013; 22(2): 87–91, doi: [10.1016/j.ijoa.2013.01.002](https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2013.01.002), indexed in Pubmed: 23473552.
50. Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth.* 2012; 108(6): 984–989, doi: [10.1093/bja/aes096](https://doi.org/10.1093/bja/aes096), indexed in Pubmed: 22490316.
51. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG.* 2009; 116(8): 1097–1102, doi: [10.1111/j.1471-0528.2009.02187.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02187.x), indexed in Pubmed: 19459866.
52. Barbieri RL. Control of massive hemorrhage: Lessons from Iraq reach the US labor and delivery suite *OBG Manag.* 2007 July; 19(7): 8–16.
53. Goodnough LT, Daniels K, Wong AE, et al. How we treat: transfusion medicine support of obstetric services. *Transfusion.* 2011; 51(12): 2540–2548, doi: [10.1111/j.1537-2995.2011.03152.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03152.x), indexed in Pubmed: 21542850.
54. Ministerstwo Zdrowia, Narodowe Centrum Krwi. Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych wydanie III. *Wojoskiwy Instytut Medyczny, Warszawa;* 2020.
55. Kilic O, Gultekin Y, Yazici S. The impact of intravenous fluid therapy on acid-base status of critically ill adults: a steward approach-based perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020; 13: 219–230, doi: [10.2147/IJNRD.S266864](https://doi.org/10.2147/IJNRD.S266864), indexed in Pubmed: 33061531.
56. Malbrain ML, Langer T, Annane D, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann Intensive Care.* 2020; 10(1): 64, doi: [10.1186/s13613-020-00679-3](https://doi.org/10.1186/s13613-020-00679-3), indexed in Pubmed: 32449147.
57. Natrella M, Di Naro E, Loverro M, et al. The more you lose the more you miss: accuracy of postpartum blood loss visual estimation. A systematic review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(1): 106–115, doi: [10.1080/14767058.2016.1274302](https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1274302), indexed in Pubmed: 28002983.
58. Getrajdman C, Sison M, Lin HM, et al. The effects of hemodilution on coagulation in term parturients: an study utilizing rotational thromboelastometry. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(10): 1969–1977, doi: [10.1080/14767058.2020.1776250](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1776250), indexed in Pubmed: 32519906.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2019). Pregnancy-related deaths. Retrieved January 15, 2020, from <https://>

- www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregnancy-relatedmortality.htm.
60. Püchel J, Sitter M, Kranke P, et al. Procedural techniques to control postpartum hemorrhage. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2022; 36(3-4): 371–382, doi: [10.1016/j.bpa.2022.09.002](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2022.09.002), indexed in Pubmed: [36513432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36513432/).
 61. Sultan P, Habib AS, Cho Y, et al. The Effect of patient warming during Caesarean delivery on maternal and neonatal outcomes: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2015; 115(4): 500–510, doi: [10.1093/bja/aev325](https://doi.org/10.1093/bja/aev325), indexed in Pubmed: [26385660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26385660/).
 62. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials.* 2010; 11: 40, doi: [10.1186/1745-6215-11-40](https://doi.org/10.1186/1745-6215-11-40), indexed in Pubmed: [20398351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20398351/).
 63. Muñoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus.* 2019; 17(2): 112–136, doi: [10.2450/2019.0245-18](https://doi.org/10.2450/2019.0245-18), indexed in Pubmed: [30865585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30865585/).
 64. Hofer S, Blaha J, Collins PW, et al. Haemostatic support in postpartum haemorrhage: A review of the literature and expert opinion. *Eur J Anaesthesiol.* 2023; 40(1): 29–38, doi: [10.1097/EJA.0000000000001744](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001744), indexed in Pubmed: [36131564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36131564/).
 65. Collins PW, Solomon C, Sutor K, et al. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth.* 2014; 113(4): 585–595, doi: [10.1093/bja/aeu086](https://doi.org/10.1093/bja/aeu086), indexed in Pubmed: [25064078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25064078/).
 66. Ahonen J, Stefanovic V, Lassila R. Management of post-partum haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54(10): 1164–1178, doi: [10.1111/j.1399-6576.2010.02309.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02309.x), indexed in Pubmed: [21069897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21069897/).
 67. Affronti G, Agostini V, Brizzi A, et al. The daily-practiced post-partum hemorrhage management: an Italian multidisciplinary attended protocol. *Clin Ter.* 2017; 168(5): e307–e316, doi: [10.7417/T.2017.2026](https://doi.org/10.7417/T.2017.2026), indexed in Pubmed: [29044353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29044353/).
 68. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion.* 2014; 54(7): 1756–1768, doi: [10.1111/trf.12550](https://doi.org/10.1111/trf.12550), indexed in Pubmed: [24617726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24617726/).
 69. Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 12(12): CD011689, doi: [10.1002/14651858.CD011689.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011689.pub3), indexed in Pubmed: [30569545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30569545/).
 70. Colucci G, Helsing K, Biasiutti FD, et al. Standardized management protocol in severe postpartum hemorrhage: a single-center study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24(6): 884–893, doi: [10.1177/1076029618758956](https://doi.org/10.1177/1076029618758956), indexed in Pubmed: [29669438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669438/).
 71. Shaylor R, Weiniger CF, Austin N, et al. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review. *Anesth Analg.* 2017; 124(1): 216–232, doi: [10.1213/ANE.0000000000001473](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001473), indexed in Pubmed: [27557476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557476/).
 72. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, et al. EXADELI Study Group. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care.* 2011; 15(2): R117, doi: [10.1186/cc10143](https://doi.org/10.1186/cc10143), indexed in Pubmed: [21496253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21496253/).
 73. Aawar N, Alikhan R, Bruynseels D, et al. Fibrinogen concentrate versus placebo for treatment of postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2015; 16: 169, doi: [10.1186/s13063-015-0670-9](https://doi.org/10.1186/s13063-015-0670-9), indexed in Pubmed: [25906770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25906770/).
 74. Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, et al. FIB-PPH trial group. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2015; 114(4): 623–633, doi: [10.1093/bja/aeu444](https://doi.org/10.1093/bja/aeu444), indexed in Pubmed: [25586727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25586727/).
 75. Deleu F, Deneux-Tharoux C, Chiesa-Dubruille C, et al. EPI-MOMS study Group. Fibrinogen concentrate and maternal outcomes in severe postpartum hemorrhage: A population-based cohort study with a propensity score-matched analysis. *J Clin Anesth.* 2022; 81: 110874, doi: [10.1016/j.jclinane.2022.110874](https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2022.110874), indexed in Pubmed: [35662057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35662057/).
 76. Vermeulen T, Van de Velde M. The role of fibrinogen in postpartum hemorrhage. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2022; 36(3-4): 399–410, doi: [10.1016/j.bpa.2022.10.002](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2022.10.002), indexed in Pubmed: [36513434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36513434/).
 77. Armstrong S, Fernando R, Ashpole K, et al. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry. *Int J Obstet Anesth.* 2011; 20(4): 293–298, doi: [10.1016/j.ijoa.2011.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2011.05.004), indexed in Pubmed: [21835606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21835606/).
 78. Butwick AJ, Goodnough LT. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015; 28(3): 275–284, doi: [10.1097/ACO.0000000000000180](https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000180), indexed in Pubmed: [25812005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25812005/).
 79. Kozek-Langenecker S, Sørensen B, Hess JR, et al. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care.* 2011; 15(5): R239, doi: [10.1186/cc10488](https://doi.org/10.1186/cc10488), indexed in Pubmed: [21999308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21999308/).
 80. DeLoughery E, Avery B, DeLoughery TG. Retrospective study of rFVIIa, 4-factor PCC, and a rFVIIa and 3-factor PCC combination in improving bleeding outcomes in the warfarin and non-warfarin patient. *Am J Hematol.* 2016; 91(7): 705–708, doi: [10.1002/ajh.24384](https://doi.org/10.1002/ajh.24384), indexed in Pubmed: [27074566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27074566/).
 81. Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, et al. The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury.* 2011; 42(7): 697–701, doi: [10.1016/j.injury.2010.12.015](https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.12.015), indexed in Pubmed: [21392760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21392760/).
 82. Lumbreras-Marquez M, Villela-Franyutti D, Reale S, et al. Coagulation management in obstetric anesthesia. *Curr Anesthesiol Rep* 2022; 12(2): 266–276, doi: [10.1007/s40140-022-00517-1](https://doi.org/10.1007/s40140-022-00517-1).
 83. de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth.* 2011; 20(2): 135–141, doi: [10.1016/j.ijoa.2010.12.002](https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2010.12.002), indexed in Pubmed: [21439811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21439811/).
 84. Negrier C. Optimizing on-demand treatment with NovoSeven room temperature stable. *Haemophilia.* 2010; 16 Suppl 3: 35–40, doi: [10.1111/j.1365-2516.2010.02258.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02258.x), indexed in Pubmed: [20586800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20586800/).