

Ocena skuteczności karbetocyny i oksytocyny w profilaktyce krwawień poporodowych u kobiet po cięciu cesarskim

Evaluation of carbetocin and oxytocin efficacy in prevention of postpartum hemorrhage in women after cesarean section

Iwona Jagielska¹, Anita Kazdepka-Ziemińska¹, Anita Kaczorowska², Anna Madej¹, Tomasz Kołossa¹, Marek Grabiec¹

¹ Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, CM UMK, Bydgoszcz, Polska

² NZOZ Praktyka Lekarza Rodzinnego Krzysztof Buczkowski, Gabinet Lekarza Rodzinnego w Bydgoszczy, Polska

Streszczenie

Krwotok poporodowy (postpartum haemorrhage – PPH) stanowi najważniejszą przyczynę zgonów okołoporodowych wśród kobiet na świecie. Identyfikacja czynników ryzyka oraz znajomość zasad profilaktyki i postępowania w PPH pozwalają ograniczyć ilość utraconej krwi. W profilaktyce PPH zastosowanie znajdują: oksytocyna, karbetocyna, metylergometryna, dinoprost, sulproston, mizoprostol.

Cel pracy: Ocena i porównanie skuteczności karbetocyny i oksytocyny w profilaktyce krwawień poporodowych u kobiet po cięciu cesarskim.

Materiały i metody: Badaniem objęto 130 pacjentek, u których wykonano cięcie cesarskie i jako profilaktykę zastosowano 100 µg karbetocyny dożylnie. W badaniu określono czynniki ryzyka PPH oraz oceniano wartości hemoglobiny i hematokrytu przed i 12 godzin po porodzie, ilość utraconej krwi oraz konieczność zastosowania innych metod zachowawczych i zabiegowych. Grupę kontrolną stanowiło 60 kobiet, którym podano dożylnie 10 j. oksytocyny. Wyniki porównano między grupami, dla wartości hemoglobiny i hematokrytu przeprowadzono analizę statystyczną przy użyciu programu Statistica 10 z zastosowaniem testu Wilcoxon. Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p \leq 0,05$.

Wyniki: Czynniki ryzyka PPH występowały u prawie wszystkich kobiet z karbetocyną i u 90% z oksytocyną. Obserwowany w grupach spadek hemoglobiny i hematokrytu nie był istotny statystycznie chociaż wyższy spadek zaobserwowano w grupie z oksytocyną. Między grupami nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w obniżeniu wartości hematologicznych. U żadnej pacjentki z karbetocyną nie zastosowano dodatkowej farmakoterapii ani metod zabiegowych. Wśród badanych nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych.

Adres do korespondencji:

Anita Kaczorowska

Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, CM UMK, Bydgoszcz

Polska, 85-168 Bydgoszcz, ul. Ujejskiego 75

tel. +52 36 55 526; fax: +52 36 55 245

e-mail: anitakaczorowska@gmail.com

Otrzymano: 03.03.2015

Zaakceptowano do druku: 01.04.2015

Iwona Jagielska et al. Ocena skuteczności karbetocyny i oksytocyny w profilaktyce krwawień poporodowych u kobiet po cięciu cesarskim.

- Wnioski:**
1. Karbetocyna skutecznie zapobiega PPH po cięciu cesarskim.
 2. Karbetocyna wykazuje wysoką skuteczność w profilaktyce PPH wśród ciężarnych zaliczonych do grupy ryzyka PPH.
 3. Skuteczność karbetocyny w profilaktyce PPH jest wyższa niż oksytocyny.

Słowa kluczowe: **krwotok poporodowy / cięcie cesarskie / karbetocyna / oksytocyna /**

Abstract

Introduction: Postpartum hemorrhage (PPH) constitutes the main cause of delivery-related maternal mortality worldwide. Identification of the risk factors, as well as knowledge about preventive measures and adequate management, allow to limit blood loss. Oxytocin, carbetocin, methylergometrine, dinoprostone, sulprostone, and misoprostol are commonly used drugs in prevention of PPH.

Objectives: The aim of the study was to evaluate the efficacy of carbetocin and oxytocin in prevention of PPH after cesarean section.

Material and methods: The study included 130 female patients after C-section who received 100 µg of carbetocin i.v. as a preventive agent after the surgery. The control group consisted of 60 women who received 10 units of oxytocin i.v. In the study, the risk factors for PPH were determined, and hemoglobin and hematocrit values before and 12 hours after birth, as well as blood loss and the need to use other preventive and operational methods were evaluated. Results were compared between the groups. Statistical analysis was performed with the use of Statistica for hemoglobin and hematocrit values. The p-value of ≤ 0.05 was considered as statistically significant.

Results: Risk factors for PPH occurred in almost 100% of the women with carbetocin and in 90% of the women with oxytocin. The decrease in hemoglobin and hematocrit levels was not statistically significant, although a greater drop was detected in the group with oxytocin (hemoglobin – 1.24 vs. 1.17 g%, hematocrit – 3.26 vs. 2.93%). The decrease in hematological values was not statistically significant between both groups. In the group with carbetocin, there was no need for additional pharmacological therapy or operative procedures. No adverse events in either of the groups were observed.

- Conclusions:**
1. Carbetocin effectively prevents PPH after C-section.
 2. Carbetocin seems to have high efficiency in PPH prevention in pregnant women classified to the PPH risk group.
 3. Efficacy of Carbetocin in PPH prevention is higher than oxytocin.

Key words: **postpartum hemorrhage / cesarean section / carbetocin / oxytocin /**

Wstęp

Krwotok poporodowy stanowi jedną z głównych przyczyn śmiertelności i zachorowalności kobiet w okresie okołoporodowym na całym świecie [1-6]. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia PPH rozpoznaje się przy utracie krwi większej lub równej 500ml w przypadku porodu drogami natury oraz 1000ml w przypadku cięcia cesarskiego. Według *American College of Obstetricians and Gynecologists* krwotok to obniżenie wartości hematokrytu o więcej niż 10% lub konieczność transfuzji krwi po porodzie, wtórna do jej utraty [2, 3]. Nie istnieje jedna satysfakcjonująca definicja krwotoku poporodowego, dlatego coraz więcej autorów postuluje, by definiować PPH jako każdą utratę krwi skutkującą zaburzeniami hemodynamicznymi [2, 5]. Wczesna identyfikacja czynników ryzyka oraz znajomość właściwych zasad profilaktyki i postępowania w przypadku wystąpienia PPH pozwalają ograniczyć ilość utraconej krwi, kliniczne następstwa hipowolemii, jak również zachować zdolność prokreacji [6]. Etiologia krwotoku poporodowego określana jest jako 4 T: Tone (niewystarczające obkurczenie się macicy), Trauma (uraz tkanek kanału rodnego), Tissue (zaleganie fragmentów łożyska lub skrzepów krwi w jamie macicy po porodzie), Thrombinc (zaburzenia krzepnięcia krwi). Najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest atonia macicy, która stanowi przyczynę aż 75% przypadków krwotoku poporodowego. Inne przyczyny to urazy

krocza, pochwy, szyjki macicy, pęknięcie macicy, wnicowanie macicy (20%) , resztki łożyska i błon płodowych (10%) oraz koagulopatie wrodzone i nabyte (1%) [3, 5, 6, 7]. W celu profilaktyki PPH zastosowanie znajdują takie środki farmakologiczne jak: oksytocyna, karbetocyna, metylergometryna, dinoprost, sulproston, mizoprostol [1, 8]. Karbetocyna (1-deamino-1 karbo-2-tyrozyno(O-metyl)-oksytocyna) jest agonistą receptora oksytocynowego o przedłużonym działaniu. Właściwość tą zawdzięcza zwiększonej odporności na degradację enzymatyczną. Podobnie jak oksytocyna, karbetocyna wiąże się wybiórczo z receptorami oksytocyny w mięśniach gładkich macicy, pobudza rytmiczne skurcze macicy, zwiększa częstość skurczów i napięcie macicy. Stabilne obkurczanie macicy uzyskuje się w ciągu 2 min. od podania leku. Optymalna terapeutyczna dawka karbetocyny wynosi 75-125µg, biodostępność 80%, czas półtrwania około 40 minut. Nie zaleca się podawania kolejnych dawek karbetocyny. Efekt kliniczny jednorazowej dożylniej dawki 100 mikrogramów karbetocyny porównywalny jest z działaniem 16 godzinnej infuzji 32,5 j. oksytocyny [1, 9]. Przeciwwskazaniami do stosowania karbetocyny są choroby wątroby i nerek, stan przedzucawkowy i rzucawka, ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe, padaczka [1, 6, 8]. W większości badań nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych po oksytocynie i karbetocynie[8].

Iwona Jagielska et al. Ocena skuteczności karbetocyny i oksytocyny w profilaktyce krwawień poporodowych u kobiet po cięciu cesarskim.

Cel pracy

Celem pracy była ocena i porównanie skuteczności karbetocyny i oksytocyny w profilaktyce krwawienia poporodowego u kobiet po cięciu cesarskim.

Materiał i metody

Badaniem objęto 130 pacjentek, hospitalizowanych od marca do czerwca 2014 roku w Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej w Szpitalu Uniwersyteckim nr 2 im. Jana Bizziela w Bydgoszczy, u których wykonano cięcie cesarskie i jako profilaktykę krwotoku poporodowego zastosowano 100µg karbetocyny podawanej dożylnie po zaciśnięciu pępowiny. Przeprowadzono charakterystykę badanej grupy oceniając wiek, rodność, masę urodzeniową płodu, wskazania do cięcia cesarskiego oraz czynniki ryzyka PPH. Grupę kontrolną stanowiło 60 kobiet, u których wykonano cięcie cesarskie i w profilaktyce PPH zastosowano 10j. oksytocyny dożylnie. Czas trwania ciąży oraz przewidywaną masę urodzeniową płodu porównano między grupami przy użyciu testu t dla grup niezależnych. W badaniu oceniano wartości hemoglobiny (Hb) i hematokrytu (Hct) przed i 12 godzin po porodzie, ilość utraconej krwi szacowanej na podstawie ilości zużytych chust operacyjnych oraz objętości odessanej krwi, konieczność transfuzji krwi a także zastosowania innych metod postępowania zachowawczego i zabiegowego w celu ograniczenia krwawienia poporodowego. Otrzymane wyniki porównano między grupami przy użyciu testu t dla grup niezależnych, a dla zmian wartości Hb i Hct w obu grupach przeprowadzono analizę statystyczną przy użyciu programu Statistica 10 z zastosowaniem testu Wilcoxon. Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p \leq 0,05$. Cięcia cesarskie wykonywano metodą Misgav-Ladach za wyjątkiem dwóch przypadków, których powłoki brzuszne otwierano cięciem pośrodkowym dolnym z powodu blizny w linii pośrodkowej po poprzednim cięciu cesarskim. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu o nr 570/15.

Wyniki

W tabeli I przedstawiono charakterystykę badanych grup. Odsetek pierwiastek i wieloródek w obu grupach był zbliżony. Czas trwania ciąży i przewidywana masa płodu nie różniły się istotnie statystycznie między grupami. Najniższy wiek ciążowy wynosił 25 tygodni a najwyższy 41. Masa urodzeniowa dzieci mieściła się w granicach 640-4410gg. W grupie z karbetocyną odsetek noworodków o przewidywanej masie powyżej 4000g był dwukrotnie wyższy. Najczęstszym wskazaniem do cięcia cesarskiego w obu grupach było zagrażające wewnątrzmaciczne niedotlenienie płodu. W grupie z karbetocyną odsetek zagrażającego pęknięcia macicy oraz rozpoczynającej się infekcji wewnątrzmacicznej był dwukrotnie wyższy niż w grupie kontrolnej. Elektywne cięcie cesarskie z powodu ciąży mnogiej wykonano prawie 3 razy częściej w grupie z karbetocyną. Czynniki ryzyka PPH występowały u prawie wszystkich kobiet z karbetocyną (97%) i u 90% z oksytocyną. Do czynników ryzyka zaliczyliśmy wszystkie przypadki cięć cesarskich ze wskazań nagłych, ciąży mnogie i mięśniaki macicy. (Tabela II).

Średni czas trwania cięcia cesarskiego w obu grupach wynosił 45-50 minut od momentu znieczulenia. W tabeli III przedstawiono parametry hematologiczne przed i po cięciu cesarskim. Obserwowany w obu grupach spadek wartości Hb i Hct po po-

rodzie nie był istotny statystycznie chociaż wyższy spadek Hb i Hct zaobserwowano w grupie z oksytocyną. Między grupami nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w obniżeniu wartości hematologicznych. (Tabela IV).

W grupie z oksytocyną stężenie Hb poniżej 8g% stwierdzono u 3 położnic (najniższe stężenie Hb wynosiło 6,9g% a Ht 20,8%). W przypadkach tych podano koncentrat krwinek czerwonych. Szacunkowa utrata krwi u 2 (3,33%) kobiet z grupy kontrolnej wyniosła powyżej 500ml. U żadnej z pacjentek z karbetocyną nie było potrzeby zastosowania dodatkowej farmakoterapii. W obu grupach nie zastosowano metod zabiegowych w prewencji PPH. Nie zaobserwowano także objawów niepożądanych po oksytocynie i karbetocynie. Wszystkie pacjentki zostały wypisane z zachowaną laktacją.

Dyskusja

Krwotoki poporodowe pomimo postępu medycyny nadal stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów wśród rodzących. Wymusza to poszukiwanie coraz skuteczniejszych metod profilaktyki oraz leczenia PPH zarówno w przypadku porodów drogami natury jak i cięcia cesarskiego. Prowadzone są liczne badania oceniające skuteczność preparatów uterotonicznych m.in. oksytocyny i karbetocyny. Karbetocyna jako środek stosowany w profilaktyce PPH jest dopuszczona do obrotu lekami w Polsce od 2009 roku. Inne leki to rekomendowane przez Światową Organizację Zdrowia oksytocyna, ergometryna i prostaglandyny [9]. W wielu pracach porównuje się efekty zastosowanych leków, a ich skuteczność najczęściej oceniana jest na podstawie analizy zmian wartości hematologicznych (Hb, Hct), szacunkowej utraty krwi, wysokości dna macicy i wartości ciśnienia tętniczego [1, 10, 11, 12, 13].

W naszej pracy oceniliśmy wartości hematologiczne oraz szacunkową utratę krwi. Zaobserwowaliśmy większy spadek Hb i Hct u kobiet, u których jako profilaktykę zastosowano oksytocynę. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie. Podobne wyniki uzyskali w swoich badaniach Larciprete G. i wsp., Kalinka i wsp. [1, 10]. Larciprete i wsp. podają spadek Hb w grupie z oksytocyną o 1,1 g%, z karbetocyną – 0,7g% (w naszej pracy odpowiednio: 1,4g% i 1,36g%) oraz obniżenie Hct w grupie z oksytocyną o 1,9%, a w grupie z karbetocyną o 1,4% (w naszej pracy odpowiednio: 3,26 i 2,93%). Według danych z piśmiennictwa karbetocyna poprzez silniejsze działanie uterotoniczne powoduje mniejszą utratę krwi niż oksytocyna [9, 14]. W pracy Borruto i wsp. utrata krwi po podaniu karbetocyny była o 30ml mniejsza niż po zastosowaniu oksytocyny, a odsetek kobiet z utratą krwi mniejszą lub równą 500ml był większy w grupie z karbetocyną ($p=0,05$) [15]. Podobne wyniki podaje Su LL i wsp. [11]. Krwotok poporodowy u kobiet rodzących drogami natury wystąpił u 16,8% z oksytocyną i 13,5% z karbetocyną. W badaniu Rosales-Ortiz i wsp., w którym uczestniczyło 1210 kobiet (602 otrzymały karbetocynę, a 608 oksytocynę) średnia utrata krwi była istotnie statystycznie mniejsza w grupie z karbetocyną niż z oksytocyną (360 ml vs 400 ml), mniejsza liczba kobiet w grupie z karbetocyną wymagała podawania dodatkowych leków naskurczowych (1,5% vs 5,8%), natomiast częstość transfuzji krwi i ciężkich PPH była podobna w obu grupach [16]. Odmiennie wyniki przedstawiła w swojej pracy Brzozowska i wsp. [13]. Zaobserwowała istotnie statystycznie większą utratę krwi po podaniu karbetocyny w porównaniu z oksytocyną.

Iwona Jagielska et al. Ocena skuteczności karbetocyny i oksytocyny w profilaktyce krwawień poporodowych u kobiet po cięciu cesarskim.

Tabela I. Charakterystyka grupy badanej N-130 i grupy kontrolnej N-60.

	Grupa badana n=130 (100%)	Grupa kontrolna n= 60 (100%)	p
Czas trwania ciąży (mediana, odchylenie standardowe)	38,38 (±2,9)	37,6 (±3,65)	0,26
Pierwiastki	68 (52,3%)	30 (50%)	
Wieloródki	62 (47,69%)	30 (50%)	
Przewidywana masa płodu w USG(g) (mediana, odchylenie standardowe)	3058,7 (± 774)	2977,5 (±815)	0,87
Noworodki >4000g	17 (13,07%)	4 (6,67%)	

Test t dla prób niezależnych. Istotne statystycznie p< 0,005

Tabela II. Wskazania do cięcia cesarskiego.

Wskazania do cięcia cesarskiego nagłe	Grupa badana n=130 (100%)	Grupa kontrolna n=60 (100%)
Zagrażające wewnątrzmaciczne niedotlenienie płodu	53 (40,7%)	31 (51,67%)
Zagrażająca wewnątrzmaciczna infekcja płodu	4 (3,07%)	1 (1,67%)
Stan przedrzucawkowy	9 (6,92%)	4 (6,67%)
Patologia łożyska	5 (3,85%)	1 (1,67%)
Stan po cięciu cesarskim, zagrożające pęknięcie macicy	26 (20%)	6 (10%)
Nieprawidłowe położenie i/lub ułożenie płodu przy rozpoczynającej się czynności skurczowej	17 (13,07%)	6 (10%)
Brak postępu porodu	4 (3,08%)	3 (5%)
Ciąża mnoga	2 (1,54%)	0
Ogółem	111 (85,38%)	52 (88,66)
Wskazania do cięcia cesarskiego elektywne		
Wady płodu	2 (1,54%)	0
Mięśniaki macicy	3 (2,3%)	0
Ciąża mnoga	12 (9,23%)	2 (3,33%)
Nieprawidłowe położenie i/lub ułożenie płodu bez czynności skurczowej	2 (1,54%)	8 (13,33%)
Ogółem	19 (14,61%)	8 (13,33%)

Tabela III. Parametry hematologiczne przed i po cięciu cesarskim.

	Hg przed cięciem cesarskim [g%] (mediana, odchylenie standardowe)	Hg po cięciu cesarskim [g%] (mediana, odchylenie standardowe)	Różnica [g%] (mediana, odchylenie standardowe)	P
Grupa badana	12,32±/0,99	11,15±/1,09	1,17±/0,96	0,156
Grupa kontrolna	12,33±/1,17	11,09±/1,43	1,24±/0,98	0,159
	Hct przed cięciem cesarskim [%] (mediana, odchylenie standardowe)	Hct po cięciu cesarskim [%] (mediana, odchylenie standardowe)	Różnica [%] (mediana, odchylenie standardowe)	P
Grupa badana	35,42±/3,09	32,48±/3,96	2,93±/2,50	0,231
Grupa kontrolna	35,84±/2,88	32,58±/3,23	3,26±/2,73	0,145

Test Wilcoxon. Istotne statystycznie p< 0,005

Iwona Jagielska et al. Ocena skuteczności karbetocyny i oksytocyny w profilaktyce krwawień poporodowych u kobiet po cięciu cesarskim.

Tabela IV. Porównanie zmian wartości hematologicznych między grupami.

Parametr badany	Grupa badana n=130	Grupa kontrolna n=60	p
Hb (g%) (mediana, odchylenie standardowe)	1,17+/-0,96	1,24+/-0,98	0,852
Hct (%) (mediana, odchylenie standardowe)	2,93+/-2,50	3,26+/-2,73	0,097

Test t dla prób niezależnych. Istotnie statystycznie $p < 0,005$

W naszym badaniu tylko w grupie kobiet leczonych oksytocyną istniała konieczność podania preparatów krwi i dodatkowych dawek oksytocyny. Jest to zgodne z danymi z piśmiennictwa [9, 10, 11, 15]. U żadnej pacjentki w obu grupach nie było potrzeby leczenia chirurgicznego. Według wielu badaczy ryzyko wystąpienia efektów ubocznych, takich jak nudności i wymioty, drżenia, poty oraz odczuwanie bólu poporodowego jest znacznie niższe w grupie z karbetocyną niż z oksytocyną [10, 17, 18]. W naszej pracy w obu grupach nie zaobserwowaliśmy objawów ubocznych. Wszystkie pacjentki zostały wypisane do domu z zachowaną laktacją. Wykazano, że karbetocyna tylko w niewielkim stopniu przechodzi do mleka matki, co pozwala na przystawianie dziecka do piersi zaraz po porodzie [9]. W profilaktyce PPH duże znaczenie ma określenie czynników ryzyka, do których zaliczamy m.in. patologię łożyska, ciążę wielopłodową, brak postępu porodu, duży płód > 4000g, cięcie cesarskie ze wskazań nagłych [2, 8, 9].

W naszym badaniu ciężarne z jakimkolwiek czynnikiem ryzyka stanowiły aż 97% kobiet w grupie z karbetocyną. W grupie tej odsetek ciąż mnogich był 3 krotnie wyższy, a odsetek kobiet po przebytym cięciu cesarskim i odsetek noworodków z masą powyżej 4000g 2 krotnie wyższy. Dane te w odniesieniu do otrzymanych przez nas wyników potwierdzają wyższą skuteczność karbetocyny niż oksytocyny w profilaktyce PPH u kobiet po cięciu cesarskim.

Wnioski

1. Karbetocyna skutecznie zapobiega PPH po cięciu cesarskim.
2. Karbetocyna wykazuje wysoką skuteczność w profilaktyce PPH w grupie ciężarnych zaliczonych do grupy podwyższonego ryzyka.
3. Skuteczność karbetocyny w profilaktyce PPH jest wyższa niż oksytocyny.

Oświadczenie autorów

1. Iwona Jagielska – autor koncepcji i założeń pracy, analizy i interpretacji wyników, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Anita Kazdepka-Ziemińska – współautor tekstu pracy, autor założeń pracy, analizy i interpretacji wyników, przygotowanie manuskryptu.
3. Anita Kaczorowska – zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, opracowanie wyników badań..
4. Anna Madej – zebranie materiału.
5. Tomasz Kolossa – przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa.
6. Marek Grabiec – ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu manuskryptu.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Kalinka J, Lipińska M, Serafin M, [et al.]. The evaluation of the efficacy of carbetocin (Pabal) in the prevention of the postpartum haemorrhage among women undergoing emergency cesarean section- the preliminary report. *Gin Pol Med Project*. 2009, 3 (13), 47-56.
2. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, Szymula D, [et al.]. Heavy postpartum hemorrhage after delivery and cesarean section. *Gin Pol Med Project*. 2011, 3 (21), 27-45.
3. ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: Postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2006, 108, 1039-1047.
4. Reroń A, Jaworski A, Ossowski P. Perinatal haemorrhages - methods of management. *Gin Pol Med Project*. 2009, 3 (13), 32-40.
5. Poręba R, Nowosielski K, Poręba A, Belowska A. Intrauterine balloon tamponade in the management of postpartum hemorrhage. *Gin Pol Med Project*. 2009, 4 (14), 11-25.
6. Szulik M, Stolorz K, Poręba R. Postpartum haemorrhage - emergency treatment. *Gin Pol Med Project*. 2014, 2 (32), 29-45.
7. Krwotok poporodowy – zapobieganie i postępowanie. Wytyczne Royal College of Obstetricians and Gynaecologists nr 52, maj 2009. W: *Medycyna Praktyczna Ginekologia i Położnictwo*. 2010, 04.
8. Pańszczyk M, Kazzi E, Nowacki R. Zastosowanie karbetocyny (pabal) w położnictwie - doświadczenia własne. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia*. 2008, 1 (2), 131-133.
9. Rozszerzone stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania karbetocyny w profilaktyce krwotoku poporodowego. *Gin Pol Med Project*. 2013, 1 (27), 56-58.
10. 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.
11. Su LL, Rauff M, Chan YH, [et al.]. Carbetocin versus syntometrine for the third stage of labour following vaginal delivery – a double-blind randomized controlled trial. *BJOG*. 2009, 116 (11), 1461-1466.
12. Holleboom CA, 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, 1111-1117.
13. Bręborowicz GH, Dera A, Billart M, [et al.]. Ocena wartości karbetocyny (Pabal) w profilaktyce krwotoków śród- i poporodowych- wstępne wyniki wielośrodkowych badań klinicznych. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia*. 2007, 43 (4), 7-10.
14. Brzozowska M, Lisiecki D, Kowalska-Koprek U, Karowicz-Bilińska A. Porównanie skuteczności działania karbetocyny i oksytocyny w profilaktyce krwotoku poporodowego po cięciu cesarskim. *Gin Pol*. 2015, 86, 107-112.
15. Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilisation of carbetocin for prevention of postpartum haemorrhage after caesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2009, 280, 707-712.
16. Rosales-Ortiz S, Aguado RP, Hernandez RS, [et al.]. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2014, 383, 51.
17. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum hemorrhage. Cochrane collaboration published by *John Wiley and Sons*. 2012, (4).
18. De Bonis M, Torricelli M, Leoni L, [et al.]. Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012, 25 (6), 732-735.