

Ivana Pajk Likar¹, Andreja Trojner Bregar², Miha Lučovnik³, Bojana Pinter⁴

Uterotoniki za preprečevanje poporodne krvavitve

Uterotonics for Postpartum Haemorrhage Prevention

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: oksitocin, karbetocin, ergometrin, metilergometrin, mizoprostol, karboprost

Čeprav je poporodna krvavitev pogost porodniški zaplet, njena definicija v literaturi ni jasno določena. Atonija maternice je najpogostejši vzrok poporodne krvavitve. Poporodno krvavitev preprečujemo z vodenjem tretje porodne dobe. Poznamo aktivni, ekspektativni in mešani pristop vodenja tretje porodne dobe. Večina smernic svetuje uporabo aktivnega vodenja tretje porodne dobe, ki vključuje ekstrakcijo posteljice z neprekinjenim vlekom za popkovo in uporabo uterotonika. Uporaba uterotonikov je ključnega pomena za preprečevanje poporodne krvavitve, ki je glavni vzrok maternalne umrljivosti. Kateri uterotonik je najbolj priporočljiv in učinkovit in kdaj katerega uporabiti, je še vedno odprto vprašanje brez jasnega in natančnega odgovora. Tudi heterogenost raziskav o poporodni krvavitvi, v katerih se primerjajo različni uterotoniki z različnimi dozami, apliciranimi v različnih trenutkih, otežuje pristope pri preprečevanju poporodnih krvavitev. Oksitocin je tradicionalni uterotonik izbire, vendar raziskave nakazujejo, da verjetno ni najučinkovitejši. Med druge uterotonike uvrščamo analog oksitocina – karbetocin, prostaglandinske analoge – mizoprostol, karboprost in ergot alkaloida – ergometrin in metilergometrin. Kombinacija ergometrina z oksitocinom, karbetocin in kombinacija mizoprostola z oksitocinom so se izkazali za najučinkovitejše uterotonike za preprečevanje poporodne krvavitve. Pomembna dejavnika za izbiro primerne uterotonika sta tudi njegov strošek glede na učinek in okolje oz. finančna zmožnost posamezne zdravstvene ustanove. Rezultati novih raziskav nakazujejo na možne spremembe pri uporabi sedanjih priporočenih uterotonikov.

¹ Ivana Pajk Likar, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ivana.pajk@gmail.com

² Doc. dr. Andreja Trojner Bregar, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Izr. prof. dr. Miha Lučovnik, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Izr. prof. dr. Bojana Pinter, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: oxytocin, carbetocin, ergometrine, methylegometrine, misoprostol, carboprost

Postpartum haemorrhage is a common obstetric complication; however, its definition is not clearly determined in literature. Uterine atony is the most common cause of postpartum haemorrhage. It is widely accepted that postpartum haemorrhage can be prevented with actively managing the third stage of labour, which includes controlled traction of the umbilical cord with placental extraction, and uterotonic medication administration. We differentiate between active, expectant and mixed management of the third stage of labour. Uterotonic use is crucial for postpartum haemorrhage prevention, which is the main cause of maternal mortality. Which uterotonic is most recommended and effective is still a question with no clear and defined answer. Moreover, it is complicated by the heterogeneity of studies related to postpartum haemorrhage and prevention management, which compare different uterotonics, different dosages and different times of uterotonic application. Studies show oxytocin, traditionally the drug of choice, may not be the most effective uterotonic. Other uterotonics include a newer oxytocin analogue – carbetocin, prostaglandin analogues – misoprostol and carboprost, and ergot alkaloids – ergometrine and methylegometrine. Ergometrine with oxytocin combination, carbetocin and misoprostol with oxytocin combination proved to be the most effective uterotonics for postpartum haemorrhage prevention. Other important factors for selecting the most appropriate uterotonic, such as its cost-effectiveness, environmental impact and capability of use in the healthcare facilities, must be considered. Results of new studies show eventual changes in the use of currently recommended uterotonics.

UVOD

Poporodna krvavitev (PPK) je vodilni vzrok maternalne umrljivosti po svetu. Tradicionalna definicija PPK je življenjsko ogrožajoče stanje matere, kjer je izguba krvi večja od 500 ml pri vaginalnem porodu oz. več kot 1.000 ml pri carskem rezu. Vpliv krvavitve na klinično sliko se razlikuje pri vsaki ženski in ni odvisen le od izgubljene količine krvi, temveč tudi od splošnega zdravstvenega stanja ženske, hitrosti izgube krvi, njene vrednosti hemoglobina (Hb) v krvi in delovanja njenega koagulacijskega sistema (1). Ocenili so, da je vsaj 25 % maternalnih smrti posledica PPK (2). Prav tako je huda PPK vzrok maternalne obolevnosti (izguba plodnosti, nekroza hipofize, ledvična odpoved, koagulopatija in respiratorna odpoved) (3). Najpogostejši vzrok PPK (do 90 % primerov) je atonija ali nezadostno krčenje maternice (4, 5). Kljub temu da je

atonija maternice najpogostejši vzrok PPK, ne smemo pozabiti na ostale vzroke, kot so nepravilnosti posteljice, motnje koagulacije in poškodbe mehke porodne poti (3). Tveganje za krvavitev in zaplete, vezane na posteljico (kot je zaostalo tkivo posteljice), je povečano v tretji porodni dobi. To je časovna doba, ki sega od rojstva otroka vse do poroda posteljice in ovojev (6).

PPK preprečujemo z vodenjem tretje porodne dobe. Obstaja aktivno, ekspektativno in mešano vodenje tretje porodne dobe (7). Za preprečevanje PPK se v klinični praksi rutinsko uporabljajo različni uterotoniki, ki so del aktivnega vodenja tretje porodne dobe (4, 5). Tveganje za življenje ogrožajočo PPK v zahodnem svetu je ocenjeno na več kot dve na 1.000 porodov, tveganje za hudo maternalno obolevnost pa tri na 1.000 porodov (8). Oksitocin, ki ga večina strokovnih združenj (tudi Svetovna

zdravstvena organizacija (SZO) in slovensko Združenje za perinatalno medicino) priporoča kot uterotonik prve izbire, je verjetno najvarnejša, a morda ne najučinkovitejša izbira (9–12). Odgovor na vprašanje, kateri uterotonik je najučinkovitejši, je težak, saj je medsebojna primerjava virov o preprečevanju PPK z namenom ugotovitve najučinkovitejšega načina ukrepanja težavna. Viri se razlikujejo že v sami definiciji PPK in kaj pomeni aktivno vodenje tretje porodne dobe. Viri obravnavajo populacije porodnic z različno visokimi tveganji za PPK, analizira se različne pristope pri vodenju tretje porodne dobe, uporabljajo se različne vrste in odmerki uterotonikov, razlikujejo se v času njihove aplikacije. Prav tako se med seboj razlikujejo zdravstveni sistemi različnih držav in dostopnost zdravljenja novorojencev (7).

Poporodna krvavitev

Definicija PPK ni enotna. Po opredelitvi SZO je PPK izguba krvi 500 ml ali več po porodu (5). Leta 2017 je Ameriško združenje ginekologov in porodničarjev (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) spremenilo klasično definicijo PPK (izguba krvi, večja od 500 ml pri vaginalnem porodu oz. več kot 1.000 ml pri carskem rezu).

Nova definicija PPK vključuje skupno izgubo krvi ≥ 1.000 ml ali krvavitev, ki so ji pridruženi znaki ali simptomi hipovolemije 24 ur po porodu, ne glede na način poroda (vaginalni porod ali carski rez) (13). Matere, ki so po porodu brez kakršnih koli hemodinamskih težav, lahko prenesejo tudi obilnejšo krvavitev od klasično definiranih količin krvavitve. Posledično lahko trdimo, da je PPK tista krvavitev, ne glede na količino, ki pri materi izzove znake in simptome hemodinamske nestabilnosti, oz. da je to tista krvavitev, ki bi nezdravljena lahko privedla do hemodinamsko nestabilnega stanja matere. Za PPK lahko smatramo torej krvavitev pri vaginalnem porodu, ki

je večja od 1.000 ml, ali tako krvavitev, ki povzroči padec Hb v krvi za več kot 10 % vrednosti pred porodom. PPK delimo na primarno, znotraj 24 ur po porodu, in sekundarno, ki nastopi od 24 ur po porodu do šest tednov po porodu (14).

Sprejememo lahko širši pogled in trdimo, da je PPK tista krvavitev, ki pri materi izzove znake in simptome hemodinamske nestabilnosti (ne glede na količino), oz. da je to tista krvavitev, ki bi nezdravljena lahko privedla do hemodinamsko nestabilnega stanja matere. Za PPK lahko smatramo krvavitev pri vaginalnem porodu, ki je večja od 1.000 ml, ali tako krvavitev, ki povzroči padec Hb v krvi za več kot 10 % vrednosti pred porodom (7, 14).

Incidenca PPK je odvisna od definicije PPK in prijavljanja tovrstnih zapletov. Več raziskovalcev je že skušalo oceniti prevalenco PPK po svetu. Ta je bila leta 2000 ocenjena od 6,1 do 10,5 %. Prav tako se je prevalenca PPK spreminjala glede na področje od 2,6 % v Aziji do 10,5 % v Afriki (15). V zadnjih letih incidenca PPK narašča v predvsem v razvitih državah, najverjetneje zaradi večanja dejavnikov tveganja za PPK pri materi (16). Dejavniki tveganja za PPK so številni (tabela 1).

Glavni vzrok PPK je atonija maternice. Drugi pogosti razlogi za nastanek PPK so: poškodba mehke porodne poti ali epiziotomija (16,3 %), nepravilnosti posteljice, kot so vraščena posteljica, predležeča posteljica, odluščenje posteljice (4–36 %) ali motnje v strjevanju krvi (diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), antikoagulantno zdravljenje ipd.). Vzroke si lahko zapomnimo s pomočjo kratice 4 T: tonus, tkivo, travma, trombin (16).

Razumevanje nastanka PPK je ključno za njeno preprečevanje. Najpogostejši izvor krvavitve po porodu je mesto, kjer se posteljica prirašča na maternico. Zato je glavni, primarni mehanizem preprečevanja PPK skrčenje miometrija: gladkomišična vlakna miometrija so usmerjena v različne smeri

Tabela 1. Našteti so glavni dejavniki tveganja za poporodno krvavitev (12, 13, 16). PPK – poporodna krvavitev, Hb – hemoglobin, DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija, HELLP – hemoliza, povišani jetrni encimi in znižane vrednosti trombocitov (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*).

Dejavniki tveganja za PPK	
Pri materi	indeks telesne mase > 35 kg/m ² starost > 35 let kadilke potomke črnk in aziatk prirojene motnje koagulacije (npr. von Willebrandova bolezen) antikoagulantno zdravljenje motnje delovanja jeter trombocitopenija
Vezani na nosečnost	anamneza poporodne krvavitve nepravilnost maternice predhodna operacija na maternici mnogoplodna nosečnost stanje po oploditvi z biomedicinsko pomočjo bolezni visokega krvnega tlaka in preeklampsija horioamnionitis odlusčenje posteljice porod pred 37. tednom nosečnosti porod po 41. tednu nosečnosti miomi prvorodnica mnogorodnica (tri ali več nosečnosti) anemija (Hb < 90 g/l) nosečniška sladkorna bolezen polihidramniji predležeca posteljica vraščena posteljica
Vezani na porod	poškodbe mehke porodne poti (tudi epiziotomija) zaostalo tkivo posteljice operativno dokončanje poroda (npr. vakumska ekstrakcija ploda) carski rez splošna anestezija z inhalacijskimi anestetiki raztrganje maternice inverzija maternice sprožitev poroda uporaba oksitocina za pospeševanje poroda hiter porod podaljšan porod prezgodnji razpok plodovih ovojev telesna temperatura matere med porodom > 38 °C porodna teža ploda > 4.000 g DIK (odluščenje posteljice, sindrom HELLP, embolija z amnijsko tekočino, znotrajmaternična smrt ploda)

in s krčenjem maternice omogočajo stisnjenje in zaprtje žil, ki preskrbujejo tkivo maternice. Tako lahko odsotnost ali slaba krčljivost maternice vodi v PPK (17).

Sekundarni mehanizem preprečevanja PPK je nastanek krvnega strdka. V nosečnosti pomembne spremembe v hemostazi omogočajo prilagoditev na porod in PPK. Fiziološke spremembe pospešujejo koagulacijsko kaskado in ravnovesje med tvorbo krvnih strdkov in njihovo razgradnjo se postavi na višji nivo. V primeru, da se ravnovesje med koagulacijskimi in antikoagulacijskimi mehanizmi poruši zaradi neprepoznane ali neznane predhodne bolezni strjevanja krvi, so lahko posledice hujše (t. i. fenomen jeza ali akumulacijskega jeze-*ra*) (18). Posledično lahko prirojene (von Willebrandova bolezen, hemofilija A in B, prirojene bolezni, ki prizadenejo trombocite – Glanzmannova trombastenija, Bernard-Soulierov sindrom) in pridobljene motnje v strjevanju krvi (sindrom HELLP (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*), posledice odluščenja posteljice, posledice poškodbe organov, prisotnost sistemskega vnetja pri materi in druga stanja, ki vodijo v DIK) prav tako privedejo do PPK, vendar praviloma taka krvavitev nastopi kasneje (3, 17, 19).

Vodenje tretje porodne dobe

Tretja porodna doba je časovna doba, ki sega od rojstva otroka vse do poroda posteljice in ovojev (6, 7). Poznamo tri različne pristope k vodenju tretje porodne dobe: aktivni, ekspektativni in mešani pristop.

Ekspektativno vodenje tretje porodne dobe je fiziološki (angl. *hands off*) pristop. Pri takem vodenju se čaka do znakov ločenja posteljice in spontanega poroda posteljice, lahko tudi s pomočjo gravitacije in pritiska matere, včasih tudi stimulacije bradavic. Pri ekspektativnem vodenju poroda mati ne prejme profilaktičnega odmerka uterotonika, popkovnice ne prekinjamo do poroda posteljice ali vsaj, dokler pop-

kovnica ne preneha utripati, posteljica se porodi spontano s pomočjo gravitacijske sile oz. ob pritiskanju matere (7, 20, 21).

Aktivno vodenje tretje porodne dobe vključuje ekstrakcijo posteljice s kontroliranim neprekinjenim vlekom za popkovnico in uporabo uterotonika pred ali med rojstvom otroka ali takoj po njem ter zgodnjo prekinitev popkovnice (7, 9). Določene smernice vključujejo v aktivno vodenje porodne dobe tudi masažo maternice, vendar v literaturi ni zadostnih dokazov o učinkovitosti tega ukrepa (5, 13, 22). Rutinsko aktivno vodenje tretje porodne dobe izvajamo z namenom aktivnega preprečevanja nastopa PPK. Obstaja več različnih načinov aktivnega vodenja tretje porodne dobe. Ti se razlikujejo predvsem po vrsti in času aplikacije uterotonika po času prekinitve popkovnice in začetku kontroliranega vleka za popkovnico (7).

Kombinacijo aktivnega in ekspektativnega vodenja tretje porodne dobe imenujemo mešana oblika vodenja. Predvsem velja omeniti aktivno vodenje tretje porodne dobe in kasnejše pretisnjenje in prekinitev popkovnice, ki je v skladu s priporočili. V večini smernic se kljub vsemu svetuje aktivno vodenje tretje porodne dobe (5, 7, 13, 22).

V metaanalizi podatkovne baze Cochrane iz leta 2019 so ugotovili, da ni jasno, ali aktivno vodenje tretje porodne dobe v primerjavi z ekspektativnim vodenjem zniža incidenco hude PPK (1.000 ml ali več v času poroda) in morda zniža delež mater s PPK (Hb pod 90 g/l). Posledično je lahko manjša tudi potreba po transfuzijah in dodatnih uterotonikih. Kljub temu je aktivno vodenje povezano z nižjo porodno težo novorojencev (najverjetneje zaradi zgodnjega pretisnjenja popkovnice) in z vrednostjo diastolnega tlaka pri materi nad 90 mmHg. Pri porodnicah je aktivno vodenje tretje porodne dobe povezano tudi s pogostejšimi poporodnimi bolečinami in s porabo večje količine protibolečinskega zdravljenja do

odpusta, prav tako so pri takih porodnicah opisovali več kasnejših ponovnih potreb po bolnišničnem zdravljenju zaradi krvavitve (7).

UTEROTONIKI ZA PREPREČEVANJE POPORODNE KRVAVITVE

Aktivno vodenje tretje porodne dobe se lahko razlikuje v vrsti uterotonika in načinu dajanja. Pomemben je tudi čas uporabe profilaktičnega uterotonika (ob porodu sprednje rame ploda, takoj po porodu otroka, po porodu otroka pred porodom posteljice) (23).

Najnoveše smernice svetujejo uporabo 10 enot oksitocina v mišico (7). Mizoprostol je zaradi svoje termostabilnosti in nizke cene primeren predvsem za uporabo v državah v razvoju. SZO svetuje za preprečevanje PPK, poleg odkrivanja dejavnikov tveganja za PPK, tudi profilakso z deset enot oksitocina v bolusu (iv. ali im.) ali 100 µg karbetocina (iv. ali im.), mizoprostol (400 µg ali 600 µg, *per os*), ergometrin/metilergometrin (200 µg, iv. ali im.) ali oksitocin z ergometrinom (pet enot in 500 µg, im.) (5). Angleško združenje ginekologov in porodničarjev (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) namesto uporabe oksitocina svetuje karboprost, mizoprostol oz. uporabo traneksamične kisline. Uporabo oksitocina in/ali ergometrina ali karbetocina priporoča Združenje ginekologov in porodničarjev Kanade (24). ACOG svetuje kot uterotonik izbire dajanje deset enot oksitocina v mišico ali veno (13). Nedavno so za najbolj učinkovite uterotonike za preprečevanje PPK 500 ml ali več uvrstili kombinacijo ergometrina in oksitocina, karbetocin in kombinacijo mizoprostola in oksitocina (9). Primerjava raziskav o uterotonikih je, kot že navedeno, težavna zaradi heterogenosti raziskav.

Oksitocin

Oksitocin je polipeptid, strukturno podoben vazopresinu oz. antidiuretičnemu hormonu in ga izloča posteriorni del hipofize. Spod-

bujanje oksitocinskih receptorjev v miometriju povzroči krčenje maternice. Številno receptorjev se večja z gestacijsko starostjo (25). Oksitocin uporabljamo tako za preprečevanje kot za zdravljenje PPK zaradi atonije maternice po vaginalnem porodu ali carskem rezu (5, 26). V nizkih koncentracijah povzroča ritmične krče maternice, v višjih koncentracijah lahko tudi tetanične krče. Klinično pomembno je izpostaviti pojav desenzitizacije oksitocinskih receptorjev, kar vodi v zmanjšano krčljivost miometrija po dolgotrajni uporabi oksitocina (27). Zdravilo lahko dajemo v veno v počasnem bolusu, v infuziji ali v mišico. Ima kratko razpolovno dobo, ki traja približno tri do pet minut. Lahko se ga daje v infuziji za podaljšano krčenje maternice. Ob dajanju v mišico je latentna faza dve do pet minut, vendar lahko aktivnost maternice vztraja še dve do tri ure (27). Adnan in sodelavci so v randomizirani raziskavi zaključili, da je počasni bolus v veno primernejši od dajanja oksitocina v mišico za preprečevanje krvavitve po vaginalnem porodu (28). Zdravilo dajemo v mišico v odmerku deset enot po porodu posteljice. V veno prejmejo porodnice začetno pet do deset enot oksitocina, ki jim lahko sledi infuzija deset enot na uro do največjega skupnega odmerka 40 enot (5, 29). Najvišji možni odmerek oksitocina še ni opredeljen. Oksitocin odmerjamo na posameznika glede na ustreznost krčenja maternice. Priporočen odmerek za preprečevanje PPK je pet enot, danih v infuziji v veno, ali 5–10 enot, danih v mišico po iztisu posteljice, v primeru težkega zdravljenja PPK nato še v infuziji v žilo 5–20 enot oksitocina (30). Oksitocin je nestabilen pri sobni temperaturi in potrebuje hladno shranjevanje. V večjem bolusu v veno lahko povzroči hudo hipotenzijo (27). Ima malo stranskih učinkov, med pogostejše uvrščamo slabost in bruhanje (31).

Oksitocin je uterotonik izbire za preprečevanje PPK, ki ga priporoča SZO. Pogosta je predvsem njegova kombinirana uporaba,

kot je kombinacija oksitocina in ergometrina (32). Druga pogosta kombinacija je oksitocin z mizoprostolom. Obe kombinaciji sta učinkovitejši od samostojne rabe oksitocina pri preprečevanju večje PPK (500 ml ali več), vendar povzročata bistveno več stranskih učinkov (33). V veliki meta-analizi podatkovne baze Cochrane so zaključili, da so najučinkovitejša zdravila za preprečevanje PPK v količini 500 ml ali več kombinacija ergometrina z oksitocinom, karbetocin in kombinacija mizoprostola z oksitocinom. Te tri kombinacije so bile učinkovitejše pri preprečevanju večje PPK v primerjavi z oksitocinom. Glede na rezultate analize bi imelo 10,5 % porodnic, ki bi prejelo oksitocin, PPK 500 ml ali več, v primerjavi s 7,2 % ob kombinaciji ergometrina z oksitocinom, 7,6 % ob karbetocinu in 7,7 % ob mizoprostolu z oksitocinom. Pomembnih razlik med zdravili za preprečevanje maternalnih smrti ali hude obolevnosti niso beležili (9).

Karbetocin

Karbetocin je dolgodelujoč sintetični analog oksitocina. Deluje agonistično na oksitocinske receptorje. Po aplikaciji v veno povzroča tetanične krče v dveh minutah, ki trajajo šest minut, tem pa sledijo ritmični krči do 60 minut. Kadar karbetocin damo v mišico, tetanični krči trajajo dlje – 11 minut, prav tako se dlje ritmično krči maternica – 120 minut (34). Karbetocin je toplotno stabilen in ima z oksitocinom primerljive stranske učinke (35). Priporočen odmerek karbetocina je 100 µg enkratno iv. ali im., odmerka ne ponavljamo (36).

Karbetocin ni registriran za uporabo v naši državi, je pa v uporabi v tujini. Nemške smernice za preprečevanje PPK svetujejo pri aktivnem vodenju tretje porodne dobe uporabo treh do petih enot oksitocina v enkratnem odmerku oz. dolgotrajni infuziji ali enakovredno 100 µg karbetocina v enkratnem odmerku oz. v dolgotrajni infuziji (8). Karbetocin je novejšo zdravilo in raziska-

ve poročajo o različnih rezultatih. Sotillo in sodelavci so v prospektivni opazovalni raziskavi dokazali, da je karbetocin po carskem rezu pri mnogoplodni nosečnosti učinkovitejši od oksitocina (37). Spet drugi avtorji so zaključili, da je karbetocin enako učinkovit kot oksitocin v nižjih količinah in potrebuje manj časa do nastopa učinka (38). V dvojno slepi randomizirani raziskavi, v katero so vključili 300 nosečnic po carskem rezu, ni bilo razlike v učinkovitosti med dajanjem 100 µg karbetocina in petimi enotami oksitocina iv. (39). Widmer in sodelavci so primerjali termostabilni karbetocin, oksitocin in 800 µg mizoprostola rektalno ter ugotovili, da je učinkovitost karbetocina primerljiva z desetimi enotami oksitocina, danega v mišico (10).

Ergometrin in metilergometrin

Ergometrin in metilergometrin sta alkaloid ergolina, ki povečujeta mišični tonus maternice s povzročanjem neprekinjenega tetaničnega krčenja maternice. Učinkujeta dve do pet minut po dajanju v mišico z razpolovnim časom 30–120 minut (40). Sta toplotno nestabilna preparata in povečujeta tveganje za poporodno zvišanje krvnega tlaka. Med druge stranske učinke sodijo tudi bolečine po porodu, slabost in bruhanje (41). Ergometrin dajemo v odmerku 500 µg po porodu posteljice v kombinaciji z oksitocinom, možno je dajanje v mišico od 200 do 500 µg, v primeru urgentnih stanj lahko damo zdravilo v veno v odmerku 250 do 500 µg. Metilergometrin dajemo v odmerku 0,2 mg im. po porodu posteljice, lahko ga ponavljamo v presledkih na dve do štiri ure (42). V smernicah SZO za preprečevanje PPK je največji priporočen odmerek za ergometrin ali metilergometrin 1 mg (5). Prospektivna dvojno slepa raziskava Chaudhurija in sodelavcev je pokazala, da kombinacija metilergometrina in oksitocina v infuziji med carskim rezom uspešno zmanjšuje tveganje za nastop PPK (43).

Mizoprostol

Mizoprostol je analog prostaglandina E1, ki je registriran za preprečevanje in zdravljenje ulkusnih razjed želodca. Njegova nenamenska («neregistrirana») uporaba (angl. *off-label use*) izkorišča njegovo uterotonično delovanje (44). Je vodotopen in toplotno stabilen (33). Učinkuje nekje po devet do 15 minutah po sublingvalni, oralni, vaginalni ali rektalni uporabi. Razpolovna doba zdravila je ocenjena na 20–40 minut. Dajanje skozi usta ali pod jezik omogoča hiter nastop učinka, dajanje v nožnico pa omogoča podaljšano delovanje (45). Mizoprostol povzroča različne stranske učinke: najpogostejši so driska, trebušna bolečina, slabost, bruhanje, mrzlica in povišana telesna temperatura (33). V raziskavi Widmerjeve in sodelavcev so dokazali boljše preprečevanje PPK s petimi enotami oksitocina v mišico v primerjavi z 200 µg mizoprostola sublingvalno (10). Drugi avtorji so dokazali, da je 800 µg mizoprostola učinkovitejših od oksitocina (43). Zaradi nizke cene in toplotne stabilnosti predstavlja mizoprostol kljub temu dobro alternativo oksitocinu. V smernicah SZO za preprečevanje PPK svetujejo dajanje 800 µg mizoprostola pod jezik v enkratnem odmerku (5).

Karboprost

Karboprost je sintetični analog prostaglandina F₂α. Njegovo delovanje je dlje trajajoče od naravno prisotnega peptida (46). Običajni odmerek je 250 µg v mišico ali neposredno dan v miometrij. Dovoljeni so dodatni odmerki po potrebi v presledku od 15 do 90 minut do največjega skupnega odmerka 2 mg (47). Med stranske učinke sodijo: nizek krvni tlak, visok krvni tlak, pljučna hipertenzija, bronhospazem, bruhanje in driska (48).

UTEROTONIKI V SLOVENIJI

V raziskavi Resmanove in sodelavcev so ugotovili, da se tudi v slovenskih porodnišnicah vodenje tretje porodne dobe pre-

cej razlikuje. Trinajst porodnišnic je opredelilo vodenje tretje porodne dobe kot aktivno, ena porodnišnica kot ekspektativno. Razlike so beležili tudi v aktivnem vodenju tretje porodne dobe, kjer so zaključili, da je v Sloveniji vsaj šest kliničnih praks (6).

V večini porodnišnic je oksitocin uterotonik prve izbire pri aktivnem vodenju tretje porodne dobe. V naših porodnišnicah vsaka porodnica prejme uterotonike, odvisno od ocenjene medporodne in PPK. Če je ocenjena izguba krvi manj kot 500 ml, prejmejo porodnice v sklopu aktivnega vodenja tretje porodne dobe praviloma po vaginalnem porodu od pet do deset enot oksitocina iv. Ob izgubi 500 do 1.000 ml krvi poleg dodatnih ukrepov prejmejo še metilergometrin 0,2 mg (polovico odmerka im. in polovico iv.) na dve do štiri ure ali oksitocin 20 do 40 enot v 500 ml fiziološke raztopine. Ob večji izgubi (več kot 1.000 ml) prejmejo še prostaglandine – prostaglandin F₂α 0,25 mg im. na 15 minut, do osem odmerkov v 24 urah ali mizoprostol 1.000 µg rektalno (12).

ZAKLJUČEK

PPK je pogost dogodek. Definicija PPK se v literaturi razlikuje. Prav tako se v raziskavah primerjajo različne oblike aktivnega vodenja tretje porodne dobe, primerjajo se različni uterotoniki, načini in časi uporabe uterotonika, definirani so drugačni izhodi PPK ob uporabljenem uterotoniku. Prav tako se opredelitev populacije porodnic z nizkim ali visokim tveganjem za PPK v raziskavah spreminja. Pomembno je aktivno vodenje tretje porodne dobe pri vsaki porodnici, da PPK preprečimo. Tradicionalno se v ta namen uporablja oksitocin, po potrebi pa se vključujejo tudi drugi uterotoniki, ki so se v nedavnih raziskavah izkazali za učinkovitejše. Pomembna dejavnika za izbiro primerne uterotonika sta tudi njegov strošek glede na učinek in okoliščine oz. finančne zmožnosti posamezne ustanove oz. porodnišnice. Pozitivni učinek

aktivnega vodenja tretje porodne dobe in s tem povezano uporabo uterotonika moramo zato vrednotiti glede na definicijo, kaj je visoko-/nizkotvegana populacija porodnic, glede na splošni nivo zdravstvene oskrbe v okolju, v katerem je bila raziskava

izvedena, in glede na to, kateri uterotonik, v kakšnem odmerku in kdaj se uporabi. Glede na novejša raziskava je pričakovati, da se bodo navodila glede uterotonikov še spreminjala.

LITERATURA

1. Newsome J, Martin JG, Bercu Z, et al. Postpartum hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017; 20 (4): 266–73.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006; 367 (9516): 1066–74.
3. Baird EJ. Identification and management of obstetric hemorrhage. *anesthesiology clinics*. 2017; 35 (1): 15–34.
4. Patel A, Goudar SS, Geller SE, et al. Drape estimation vs. visual assessment for estimating postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 93: 220–4.
5. WHO Recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage [internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [citirano 2020 Apr 30]. Dosegljivo na: https://www.who.int/reproductivehealth/topics/maternal_perinatal/pph-woman-trial/en/
6. Resman L. Vodenje tretje porodne dobe v slovenskih porodnišnicah [specialistična naloga]. Ljubljana: Ginekološka klinika; 2018.
7. Begley CM, Gyte GM, Devane D, et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2 (2): CD007412.
8. Schlembach D, Helmer H, Henrich W, et al. Peripartum haemorrhage, diagnosis and therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018; 78 (4): 382–99.
9. 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.
10. Widmer M, Piaggio G, Nguyen TMH, et al. WHO CHAMPION Trial Group. Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent hemorrhage after vaginal birth. *N Engl J Med*. 2018; 379 (8): 743–52.
11. Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, et al. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. *BJOG*. 2011; 118 (11): 1349–56.
12. Steblovnik L, Trošt D, Gruden U, et al. Primarna poporodna krvavitev – SMERNICE 2012, drugič prenovljene. In: Steblovnik L, ed. *Skripta teoretičnih osnov in smernic: Trening urgentnih porodniških stanj (TUPS)*; 2019 Nov 16; Ljubljana, Slovenija. V Ljubljani: Združenje za Perinatalno medicino Slovenije, Klinični oddelek za Perinatologijo Ginekološke klinike UKC; 2019. p. 1–14.
13. Practice Bulletin No. 183. *Obstetrics & Gynecology*. 2017; 130 (4): e168–86.
14. Overview of postpartum hemorrhage [internet]. Update; 2020 [citirano 2020 Oct 10]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-postpartum-hemorrhage>
15. Calvert C, Thomas SL, Ronsmans C, et al. Identifying regional variation in the prevalence of postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e41114.
16. Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17 (1): 17.

17. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol*. 2010; 53 (1): 147–56.
18. Clark P. Changes of hemostasis variables during pregnancy. *Semin Vasc Med*. 2003; 3 (1): 13–24.
19. Haram K, Mortensen JH, Mastrolia SA, et al. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30 (7): 779–88.
20. Begley C, Guilliland K, Dixon L, et al. Irish and New Zealand midwives' expertise in expectant management of the third stage of labour: the 'MEET' study. *Midwifery*. 2012; 28: 733–9.
21. Inch S. Management of third stage of labour - another cascade of intervention?. *Midwifery*. 1985; 1 (2): 114–22.
22. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG*. 2017; 124 (5): e106–e149.
23. Harris T. Care in the third stage of labour. In: Henderson C, MacDonald S editor(s). *Mayes Midwifery*. Edinburgh: Bailliere Tindall. 2004: 507–23.
24. Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clin Obstet Gynecol*. 2000; 43 (3): 455–68.
25. Vallera C, Choi LO, Cha CM, et al. Uterotonic medications: oxytocin, methylergonovine, carboprost, misoprostol. *Anesthesiol Clin*. 2017; 35 (2): 207–19.
26. Smith MP, Ayad VJ, Mundell SJ, et al. Internalization and desensitization of the oxytocin receptor is inhibited by Dynamin and clathrin mutants in human embryonic kidney 293 cells. *Mol Endocrinol*. 2006; 20 (2): 379e88.
27. Thomas JS, Koh SH, Cooper GM. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2007; 98 (1): 116–9.
28. Adnan N, Conlan-Trant R, McCormick C, et al. Intramuscular versus intravenous oxytocin to prevent postpartum haemorrhage at vaginal delivery: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2018; 362: k3546.
29. Sentilhes L, Vayssi re C, Deneux-Tharaux C, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 198: 12–21.
30. Oxytocin 10 IU/ml Solution for infusion- Summary Of Product Characteristics [internet]. Intrapharm Laboratories Limited; 2019 [citirano 2020 Apr 30]. Dosegljivo na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9334/smpc>
31. Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10: CD001808.
32. McDonald S, Abbott JM, Higgins SP. Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 1: CD000201.
33. Davie NM, Longstreth J, Jamali F. Misoprostol therapeutics revisited. *Pharmacotherapy*. 2001; 21: 60–73.
34. Hunter DJ, Schulz P, Wassenaar W. Effect of carbetocin, a long-acting oxytocin analog on the postpartum uterus. *Clin Pharmacol Ther*. 1992; 52: 60–7.
35. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2: CD005457.
36. Pabal 100 micrograms in 1ml solution for injection- Summary Of Product Characteristics [internet]. Ferring Pharmaceuticals Ltd; 2019 [citirano 2020 Apr 30]. Dosegljivo na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/172>.
37. Sotillo L, Calle MD, Magdaleno F, et al. Efficacy of carbetocin for preventing postpartum bleeding after cesarean section in twin pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 33 (2): 267–71.
38. Maher MA, Sayyed TM, Elkhouly NI. Different routes and forms of uterotonics for treatment of retained placenta: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30 (18): 2179–84.
39. Mohamed Maged A, Ragab AS, Elmassary N, et al. Carbetocin versus syntometrine for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30 (8): 962–6.
40. De Groot AN, van Dongen PW, Vree TB, et al. Ergot alkaloids. Current status and review of clinical pharmacology and therapeutic use compared with other oxytocics in obstetrics and gynaecology. *Drugs*. 1998; 56: 523–35.
41. Liabsuetrakul T, Choochun T, Peeyanjanjarassri K, et al. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 2: CD005456.
42. Methylergonovine, ergonovine monograph for professionals - Drugs.com [internet]. Drugs.com. 2020 [citirano 2020 Apr 30]. Dosegljivo na: <https://www.drugs.com/monograph/methylergonovine-maleate.html>
43. Chaudhuri P, Mandi S, Mazumdar A. Rectally administrated misoprostol as an alternative to intravenous oxytocin infusion for preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40 (9): 2023–30.

44. Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 8: CD000494.
45. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration. Contraception. 2005; 71: 22–5.
46. O'Brien WF. The role of prostaglandins in labor and delivery. Clin Perinatol. 1995; 22 (4): 973e84.
47. Hemabate Sterile Solution- Summary Of Product Characteristics. Pfizer Limited; 2013 [citirano 2020 Apr 30]. Dosegljivo na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1084/smpc>
48. Balki M, Kanwal N, Erik-Soussi M, et al. Contractile efficacy of various prostaglandins in pregnant rat myometrium pretreated with oxytocin. Reprod Sci. 2012; 19 (9): 968e75.

Prispelo 9. 7. 2020