

FARMAKOLOGICKÁ PREVENCE KRVÁCENÍ U CÍSAŘSKÉHO ŘEZU

Antonín Pařízek

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Krevní ztrátu < 1000 ml lze považovat u porodů vedených císařským řezem za přiměřenou. Výskyt závažných forem nadměrného poporodního krvácení, tedy takových, které jsou provázeny zvýšenou mateřskou mortalitou či závažnou morbiditou (krevní ztráta v případě císařského řezu více > 1500 ml), je udávána v rozvinutých zemích 1/1000 a v rozvojových zemích 3,5–5/1 000 živě narozených dětí. V rozvojových zemích na tuto porodnickou komplikaci zemře ročně více než 100 000 žen. Zavedení preventivního podání uterotonik ve III. době porodní vede i v případě císařského řezu k redukci krevní ztráty o více než 40% a významně snižuje potřebu krevních náhrad v per- a pooperačním období, proto je všeobecně doporučeno. Oxytocin je stále velmi běžně podávaným uterotonikem pro prevenci děložní atonie. Nový syntetický analog oxytocinu carbetocin má oproti oxytocinu poločas 4–10x delší (40 min.) a může být použit v jednorázové i.v. injekci. Carbetocin je možno také podat intramuskulárně. Existují důkazy o vyšší účinnosti na retrakci myometria u císařského řezu po nitrožilní aplikaci 100 µg carbetocinu, než je tomu v případě 8 hodinové i.v. infuze oxytocinu. Z hlediska nežádoucích účinků je nové uterotonikum dobře snášeno a spojuje bezpečnost oxytocinu s dlouhým trváním účinku námelových alkaloidů. Pokud je carbetocin k dispozici měl by být používán jako lék volby pro prevenci poporodní děložní hypotonie/atonie u císařského řezu.

Klíčová slova: císařský řez, porodnické krvácení, děložní kontrakce, carbetocin, oxytocin.

PHARMACOLOGICAL PREVENTION OF BLEEDING AT CAESAREAN SECTION

During Caesarean sections, a blood loss of less than 1000 mL can be considered appropriate. The incidence of serious forms of excessive postpartum bleeding, i.e., of those associated with increased maternal mortality or significant morbidity (a blood loss greater than 1500 mL at Caesarean section), is reported to be 1/1000 and 3.5–5/1000 live births in developed and developing countries, respectively. In developing countries, more than 100,000 women die from this obstetric complication every year. The introduction of the prophylactic administration of uterotonic drugs during the third stage of labour results, even in the case of a Caesarean section, in a decrease in blood loss by more than 40%, and thus significantly reduces the need for blood substitutes in the intra- and postoperative period; therefore, it is generally recommended. Oxytocin is a uterotonic agent routinely administered to prevent uterine atony. Carbetocin, a novel synthetic analogue of oxytocin, has a four to ten times longer half-life (40 mins) compared to oxytocin and can be used in a one-time intravenous injection. Carbetocin can also be given intramuscularly. There is evidence of a higher efficacy of an intravenous injection of 100 µg of carbetocin on myometrial retraction at Caesarean section as compared to an 8-hour IV infusion of oxytocin. In terms of adverse effects, the novel uterotonic agent is well tolerated and combines the safety of oxytocin with the long-lasting action of ergot alkaloids. When available, carbetocin should be used as the drug of choice to prevent postpartum uterine hypotony/atony at Caesarean section.

Key words: Caesarean section, obstetric hemorrhage, uterine contraction, carbetocin, oxytocin.

Klin Farmakol Farm 2008; 22 (4): 145–148

Úvod

Počet císařských řezů, zejména ve zdravotnický vyspělých zemích celosvětově stále stoupá. Ve Spojených státech amerických bylo roce 1996 ukončeno císařským řezem 20,7% porodů, v roce 2006 jejich počet stoupl na 31,1%, což představuje více než 1,3 miliónu císařských řezů ročně (1, 2, 3). I v České republice je císařský řez nejčastější porodnickou operací, jeho incidence se pohybuje okolo 20% všech porodů. Příčin nárůstu tohoto způsobu operačního ukončení těhotenství je více. Rodí ženy starší (vyšší morbidita), je více vícečetných těhotenství (asistované reprodukce) a některá porodnická zařízení začínají respektovat požadavky ženy a provádějí tzv. „císařský řez na přání“. V České republice až na jedinou výjimku „císařský řez na přání“ nepatří mezi uznávané indikace. Výjimkou je těhotenství, kdy je plod uložen v poloze podélné, koncem pánevním napřed (okolo 4%). Spontánní porod dítěte v poloze podélné, koncem pánevním napřed je dlouhodobě spojován s vyšší mateřskou i perinatální mortalitou a morbiditou.

Císařský řez je oproti spontánnímu porodu doprovázen větší krevní ztrátou, a to i při použití regionální anestezie (epidurální, subarachnoidální nebo kombinované epidurální/subarachnoidální blokady), při které má operátor s ohledem na plod, ještě před jeho vybavením, čas k provádění pečlivé hemostázy. Peroperační, resp. poporodní krvácení je v současné době i u císařského řezu vedoucí příčinou mateřských úmrtí a významným faktorem ovlivňující mateřskou morbiditu. Prevence krvácení je hlavním předpokladem pro snižování negativního dopadu této závažné porodnické komplikace na organismus matky (1).

Definice

Přesný rozsah poporodního krvácení se stanovuje velmi obtížně, proto neexistuje jednoznačná definice. Krevní ztráta se při porodu císařským řezem obvykle pohybuje do 1 000 ml a rodičkou bývá dobře tolerována. Při krevní ztrátě nad 1 500 ml se hovoří o nadměrném krvácení (4, 5). Ke krvácení dochází zejména v průběhu vlastního operačního výkonu (pe-

roperáční krvácení nebo primárně poporodní krvácení), dále pak během prvních 24 hod. po operaci na JIP (časné operační krvácení). Ustává během prvních dní šestinedělí. V současné době opouštějí matky 5.–6. den po císařském řezu porodnická zařízení a absence krvácení je vedle fyziologické teplotní křivky hlavní podmínkou dimise. Pokud nastane krvácení po tomto období, mluvíme o pozdním poporodním krvácení. Peroperační, resp. časné poporodní krvácení je významné, neboť se zásadní měrou podílí na vyšší mateřské mortalitě a morbiditě. Přesné změření krevní ztráty je složité a tudíž i nepřesné. Někteří autoři měří objem krve v expandérech a váží krev nasáklé roušky, jiní pozorují dynamiku parametrů červené krevní řady, zejména hematokritu, jiní hodnotí pouze pooperační podání krevních transfuzí. Všeobecně se přiznává, že odhady krevních ztrát během porodu jsou velmi nepřesné a diagnostika krevních ztrát vychází ze subjektivního hodnocení klinického stavu a objektivního množství krve, které ohrožuje hemodynamickou stabilitu pacientky. Některé rodičky však

může ohrozit i relativně malá krevní ztráta, kupříkladu rodičky s preeklampií, kdy proteinurie a hemokoncentrace snižují oběhovou stabilitu. Většina rodiček dobře toleruje krevní ztrátu mezi 500–1 000 ml, což odpovídá ztrátě 10–15 % cirkulující krve. Vyšší ztráty způsobují pravidelně hypotenzi, dušnost, anurii a oběhové selhání (2).

Etiologie

Příčiny krvácení v souvislosti s císařským řezem:

- krvácení z hysterotomie
- krvácení z poruchy retrakce myometria (děložní hypotonie/atonie)
- krvácení při poruše placentace
- krvácení z operačního traumatu dělohy a/nebo jejího okolí
- krvácení z důsledku poruchy koagulace.

Krvácení z hysterotomie

Technika provedení císařského řezu je dnes podrobně propracována, a proto v nejbližší době pravděpodobně nenastanou významné změny. Pro císařský řez se dnes jednoznačně preferuje některá z metod regionální anestezie. Volí se suprapubický řez podle Pfannenstiela. Většina operatérů prostřihuje pliku močového měchýře a odsouvá šetrně měchýř kaudálně, v dolním děložním segmentu provádí 2 cm dlouhou, kterou dále digitálně rozšiřuje do stran; tím se otvírá dutina děložní, a tak je umožněno vybavení plodu/ů. Větší krevní ztráta u císařského řezu bývá u těhotných, u kterých ještě nenastoupila kontrakční činnost dělohy. Není-li děložní činnost, nenastane rozvinutí dolního segmentu (např. císařský řez před termínem bez kontrakcí), pak bývá krevní ztráta bývá větší, než když je vlivem kontrakcí dolní děložní segment rozvinutý a tenčí. Klasický neboli korporální řez se dnes kvůli vysokému riziku ruptury dělohy v dalším těhotenství a pro nebezpečí krvácení provádí jen ze zcela zvláštních indikací. Někdy se operatér nemůže vyhnout až monstrózně zmnoženým žilním varixům v okolí úpony pliky močového měchýře, pak je musí s rizikem akutní krevní ztráty protnout. Nejdůležitější prevencí krevních ztrát a hlavním úkolem operátora je po vybavení plodu rychlá revize dutiny dělohy a anatomicky správně provedená sutura myometria děložní stěny (pokračujícím stehem nebo jednotlivými stehy v jedné nebo ve dvou vrstvách).

Porucha retrakce myometria (děložní hypotonie/atonie)

Děložní hypotonie a atonie je tradičně popisována mezi nejčastějšími příčinami poporodního krvácení. Mezi rizikové faktory děložní hypotonie/atonie patří nadměrná distenze dělohy při polyhydramniu, u mno-

hočetných těhotenství a makrosomii plodu. Poměrně často vídanou příčinou bývá vyčerpání kontraktility myometria u indukovaných, často prolongovaných porodů, kde se obvykle podává na posílení nebo úpravu rytmu děložních kontrakcí oxytocin nebo naopak tokolytikum. Významnější krvácení nastává u vícerodiček, při intraamniální infekci nebo jde-li o anatomické poruchy myometria při myomatózní děloze, u vrozených vývojových vad dělohy a pod. (6).

Poruchy placentace

Poruchy placentace jsou z hlediska rizika poporodního krvácení závažným rizikem a jejich četnost vlivem zvýšení incidence císařských řezů také stoupá. Narůstá podíl těhotných s patologickou placentací (placenta accreta, increta nebo percreta a placenta praevia nebo jejich kombinace). Zvláštní problematiku představuje placenta uložená nízko na přední stěně dělohy nebo dokonce jako vestné lůžko, překrývající vnitřní branku děložního hrdla (placenta praevia). Operatér je pak nucen pronikat do dutiny děložní transplacentárně. V krajním případě je třeba nejprve vybavit placentu a teprve po uvolnění prostoru následuje vybavení plodu/ů. Tyto postupy bývají vždy provázeny rozsáhlým peroperačním krvácením. Vyšší intenzita krvácení z rané plochy v dolním děložním segmentu, pokud zde byla původně ukotvena placenta, vzniká z nedostatku retrakční aktivity myometria a tím bývá narušen uzávěr cévního systému v této části dělohy. Výskyt placenta accreta je v současné době 1/2500 porodů, přičemž v letech 1930–1950 to byl pouze 1 případ na 30 000 porodů (7). Vedle nejvýznamnějšího rizikového faktoru, kterým je předchozí porod císařským řezem, k poruše placentace přispívají i jiné operace na děloze, při které došlo k porušení integrity děložní stěny. Specifickou skupinu nově představují hysteroskopické operační výkony (resekce submukózních myomů, děložního septa a pod.). Pravděpodobnost rozvoje poruchy placentace je přímo úměrná počtu operačních výkonů na děloze (8, 9). Císařské řezy z indikace placenta praevia, nebo z důvodu, kde se očekává jiná porucha placentace, byl měl vždy provádět zkušený operatér.

Operační trauma

Operační trauma bývá často další příčinou závažného krvácení u císařského řezu. Ruptury dělohy mohou nastat při vybavování plodu, buď v jizvě, nebo v oslabeném případně, jizevnatém terénu dolního děložního segmentu po předchozím císařském řezu. Riziko stoupá s věkem rodičky a počtem císařských řezů v anamnéze. Jizvy po operačním výkonu v dolním děložním segmentu bývají někdy extrémně tenké a jejich okolí může tvořit jen křehká vazivová tkáň. Významu nabývají i stavy po laparoskopických či

„otevřených“ myomektomiích nebo hysteroskopických resekcí myometria. Pooperační, vesměs iatrogenně vzniklé ruptury jsou lokalizované podle síly způsobené traumatem, resp. podle místa oslabení myometria. Nejčastější a zároveň z hlediska krvácení nejrizikovější jsou ruptury pod močový měchýř a do hran dělohy. V děložních hranách dochází často k poranění hlavního cévního systému dělohy (a. uterina), které vedle toho, že bývá masivním zdrojem krvácení, se technicky obtížně ošetřuje.

Poruchy koagulace

Poruchy koagulace bývají často provázeny nadměrným poporodním krvácením, mohou být primární (vrozené), nebo sekundární. Nejčastější poruchou koagulace je von Willebrandova choroba, dále deficit faktoru XI a získaný deficit faktoru VIII. Riziko poporodního krvácení u žen s von Willebrandovou chorobou je 20 % a u pacientek trpících deficitem faktoru XI 16 %. Typickou sekundární koagulopatií je syndrom diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC), který je častou komplikací hemoragického šoku v souvislosti se všemi příčinami masivního poporodního krvácení. Specifickým stavem je náhlý a velmi rychlý rozvoj syndromu diseminované intravaskulární koagulopatie při embolii plodovou vodou (10).

Farmakologická prevence nadměrného krvácení u císařského řezu

Preventivní podání uterotonik ve III. době porodní vede k redukcí krevní ztráty u císařského řezu o více než 40 %, a proto je všeobecně doporučováno. Včasná profylaktická aplikace uterotonik významně snižuje potřebu krevních náhrad (1, 2, 3). V současné době je k dispozici několik druhů léků s uterotonickým účinkem, preparáty se však liší svojí účinností, biologickým poločasem a vedlejšími účinky.

Oxytocin

Oxytocin je hormon zadního laloku hypofýzy. Syntetický preparát používaný v klinické praxi je s přirozeným hormonem identický. Jeho aplikace vede k děložní kontrakci a jeho efekt se zvyšuje s těhotenským stářím, v důsledku zvýšeného počtu oxytocinových receptorů v myocytech myometria. Oxytocin je dosud nejčastěji užívaným uterotonikem pro prevenci poporodního krvácení i u císařského řezu. Hlavní výhodou oxytocinu je rychlý nástup účinku a minimum vedlejších účinků. Výrazně neovlivňuje krevní tlak a nezpůsobuje tetanické kontrakce hladké děložní svaloviny jiných orgánů jako to činí námelové alkaloidy. Nepříznivé vedlejší účinky oxytocinu jsou vzácné, obvykle se jedná o nauzeu a zvracení. V důsledku antidiuretického vlivu oxytocinu je nutné počítat s velmi vzácnou vodní intoxikací. Při léčbě

poporodního krvácení nemá oxytocin žádné kontraindikace. Nebylo prokázáno, že by podání oxytocinu zvyšovalo pravděpodobnost zadržení placenty a prodlužovalo trvání III. doby porodní. V současnosti se vede III. doba porodní i u císařského řezu aktivně. Nitrožilně se aplikuje po vybavení plodu a po jeho oddělení od pupečníku uterotonikum. Účinné je i.v. podání 5–10 IU oxytocinu jako nitrožilní bolus a/nebo 10–20 IU oxytocinu v 1000 ml infuzi inertního izotonického roztoku, která se podává rychlostí 333 mU/min. Avšak z hlediska dávky a rychlosti podání infuze s oxytocinem různí autoři doporučují velmi rozdílné dávkování, což svědčí o značné terapeutické šíři léku. Neexistují dosud důkazy o tom, který postup je prokazatelně lepší (11).

Námelové alkaloidy

Stále poměrně často používaný methylergometrin vyvolává tetanický stah myometria během 5 minut po intramuskulární injekci. Je podáván v dávce 0,2 mg i.m., podání může být opakováno v pětiminutových intervalech do celkové dávky 1,25 mg. Methylergometrin může být aplikován přímo do myometria nebo jako intravenózní bolus v dávce 0,2 mg. Námelové alkaloidy ovšem mají z porodnického hlediska významné nežádoucí účinky. Způsobují periferní vazospazmus a vy-

volávají hypertenzní reakci. Zejména po jejich podání u císařského řezu často vzniká nauzea a zvracení. U rodiček s hypertenzí a poruchami cévního systému jsou námelové alkaloidy kontraindikovány (12).

Carboprost

Carboprost je syntetický derivát prostaglandinu F2 alfa. Jedná se o látku s vysokou uterokinetickou potencí. I když je léčebně velmi účinný, není pro jeho intenzivní a krátkodobý účinek vhodný k preventivní aplikaci. Carboprost je zdrojem častého výskytu nežádoucích účinků jako jsou dyspnoe, nauzea, zvracení a průjem, dále je kontraindikován u těhotných s astma bronchiale. Maximální dávka = 2 mg.

Carbetocin

V současné době přichází na tuzemský trh nový syntetický analog oxytocinu – carbetocin (Duratocin® fy Ferring Pharmaceuticals). Preparát má rychlý nástup účinku a oproti oxytocinu se vyskytuje 4–10x delší biologický poločas (40 min). Poločas biologické aktivity oxytocinu je pouze 4–10 minut (13). Existují důkazy o vyšší účinnosti na retrakci myometria u císařského řezu po nitrožilní aplikaci 100 µg carbetocinu, než je tomu v případě 8 hodinové i.v. infuze oxytocinu (14). Rodičky snášejí carbetocin velmi dobře

a dosud nebyly shledány vážnější nežádoucí účinky. Carbetocin, aplikovaný netěhotným dobrovolnicím v dávkách 4–8x vyšších než jsou běžné léčebné, vyvolal jen mírný a přechodný pokles krevního tlaku (15). Při doporučeném dávkování významné hemodynamické změny nenastávají. Vedlejší účinky jako bolesti hlavy, zrudnutí, pocit tepla, kovová chuť a bolesti břicha jsou pozorovány vzácně, tedy stejně jako při aplikaci oxytocinu. Carbetocin lze podat i intramuskulárně, což představuje zajímavou alternativu v případech, kde se u rodičky nedaří zajistit venózní kanylaci (16). Carbetocin spojuje bezpečnost oxytocinu s dlouhým trváním účinku námelu a v rámci prevence poporodní děložní atonie by mu měla být pro jeho prokazatelně vyšší účinnost dána přednost před oxytocinem (17).

Organizační opatření pro případ nadměrného krvácení u císařského řezu

Průběh každého těhotenství musí být pečlivě zhodnocen z hlediska rizika poporodního krvácení. Pokud jsou známky zvýšeného rizika krvácení již před porodem, je nutné učinit příslušná preventivní opatření (hematologické a anesteziologické předoperační vyšetření, sestavení operačního týmu ze zkušených

operatérů, zajištění krevních náhrad a pod.). U rizikové rodičky by měl porod probíhat ve specializovaném perinatologickém centru se zajištěním vysoce odborného porodnického přístupu a mezioborové spolupráce.

Nežádka však nastává nadměrné krvácení u císařského řezu zcela neočekávaně. Proto jeho prevenci a schopnost realizace léčebných opatření musí ovládat lékaři ve všech zařízeních, která poskytují v České republice porodnickou péči (18).

Závěr

Žena ztrácí u porodu císařským řezem fyziologicky až 1000 ml krve. Je nutné provádět všechna preventivní opatření, aby se krevní ztráta minimalizovala. Jedním z nich je aktivní vedení III. doby porodním podáním uterotonik. Dosud používaný syntetický hormon oxytocin má relativně krátký biologický poločas účinku. Nové uterotonikum carbetocin, má významně delší biologický účinek (4–10x), a to při jinak shodné uterotonické aktivitě, podobně minimálních vedlej-

ších účincích a shodné formě podání (i.v. nebo i.m.). Carbetocin (Duratocin®) by měl být v případě císařského řezu pro své pozitivní farmakologické účinky z hlediska prevence krvácení upřednostněn před oxytocinem.

doc. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN
Apolinářská 18, 128 08 Praha 2
e-mail: parizek@porodnice.cz

Literatura

1. Deneux-Tharaux C, Carmona E, Bouvier-Colle MH, Breart G. Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 541–548.
2. Rossi AC, D'Addario V. Maternal morbidity following a trial of labor after cesarean section vs elective repeat cesarean delivery: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* Sept. 2008; 224–231.
3. van Bogaert LJ. Mode of delivery after one cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 87: 9–13.
4. Spaans WA, Sluijs MB, van Roosmalen J, Bleker OP. Risk factors at caesarean section and failure of subsequent trial of labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100: 163–166.
5. Rosen MG, Dickinson JC, Westhoff CL. Vaginal birth after cesarean: A meta-analysis of morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 465–470.
6. Schuurmans N, MacKinnon C, Lane C, Etches D. Prevention and management of postpartum haemorrhage, SOGC clinical practice guidelines, 2000; 88: 1–11.
7. Akris CH, Varras M, Bellou A, et al. Primary postpartum haemorrhage due to a large nonpedunculated serine leiomyoma: a case report and review of the literature. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2003; 30 (2–3): 156–158.
8. Lejnen K, Amant F, Debiec-Rychter M, et al. Endometrial stroma sarcoma presenting as postpartum haemorrhage: report of a case with a sole t (10;17) (q22;p13) translocation. *Gynecol. Oncol.*, 2003; 91 (1): 265–271.
9. Zelop C, Nadel A, Frigoletto FD, et al. Placenta accreta/percreta/increta: a cause of elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol.* 1992 Oct; 80 (4): 693–694.
10. Davies S. Amniotic fluid embolism and isolated disseminated intravascular coagulation. *Can. J. Anaesth.*, 1999; 46 (5): 456–459.
11. Nicholson JM, Parry S, Caughey AB. The impact of the active management of risk in pregnancy at term on birth outcomes: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 511.e1–511.e15.
12. Gulmezoglu AM, Viklat J, Noc NT, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet*, 2001; 1, 358: 689–695.
13. Dansereau J, et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999, Volume 180, Number 3, Part 1, 670–676.
14. Prendiville WJP, Elbourne D, McDonald SJ Active versus expectant management in the third stage of labour (Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 2.
15. Sweeney G, Holbrook AM, Levine M, et al. Pharmacokinetics of carbetocin, a long-acting oxytocin analogue, in nonpregnant women. *Curr Ther Res* 1990; 47: 528–540.
16. Su LL, Chong YS, Samuel M. Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Jul 18 (3): CD005457.
17. Monografie – Obstetric Evidence Based Guidelines, Edited by Berghella, Informa health 2007, 96.
18. Diagnostika a léčba akutního peripartálního život ohrožujícího krvácení – doporučený postup (schváleno odbornými společnostmi (ČGPS, ČHS, ČSTH, ČSARIM, ČSIM), 2008, www.porodnice.cz → Lékaři.