บทฟื้นฟูวิชาการ • Review Article

การใช้ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกในการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้อง

พัชรียา นิวัฒน์ภูมินทร์*
*ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ประเทศไทย

Uterotonic Agents Used in Cesarean Delivery

Patchareya Nivatpumin*
*Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Thailand

วัตถุประสงค์ของการใช้ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกคือเพื่อป้องกันและรักษาภาวะมดลูกไม่หดรัดตัว ซึ่งจะนำมาสู่ภาวะตกเลือดหลังคลอดบุตรทางช่องคลอดหรือหลังผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้อง บุคลากรทางวิสัญญีจำเป็นต้องมีความรู้เรื่องกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้ ขนาดยาที่ใช้ ข้อห้ามใช้ และผลข้างเคียงที่พบ ยาที่เลือกใช้เป็นตัวแรกในผู้ป่วยทุกรายคือ oxytocin แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับยา oxytocin มาก่อนในขณะรอคลอดบุตร จะมีภาวะการลดการตอบสนองของตัวรับ (receptor desensitization) เกิดขึ้น ทำให้มีความจำเป็นที่ผู้ป่วยต้องได้รับยาในกลุ่ม ergot alkaloids หรือ prostaglandins ต่อ จุดประสงค์ของบทความฟื้นวิชานี้คือให้แนวทางการใช้ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกในการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้อง ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่าผู้อ่านจะทราบรายละเอียดของยาเหล่านี้และใช้ประโยชน์ในการตัดสินใจเลือกยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตกเลือดหลังคลอดต่อไปในอนาคต

คำสำคัญ: การผ่าตัดคลอดบุตร, ภาวะมดลูกไม่หดรัดตัว, ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูก

Uterotonic agents are used to prevent and treat postpartum hemorrhage after vaginal or cesarean delivery. In order to achieve the maximum standard of care, anesthesiologists must know the actions, dosages, contraindications and side effects of uterotonic agents. Although oxytocin is the first-line medication, the fact that oxytocin receptor desensitization can occur makes the availability and understanding of second and third-line medications essential. These alternative uterotonics include ergot alkaloid and prostaglandins. The aim of this article was to provide a review of what is currently known about the guideline-based use of uterotonics relative to their use to prevent or treat postpartum hemorrhage. This information may improve care team treatment decisions and patient outcomes among patients with postpartum hemorrhage.

Keywords: cesarean delivery, uterotonic agents, uterine atony

วิสัญญีสาร 2562; 45(3): 124-31. • Thai J Anesthesiol 2019; 45(3): 124-31.

วัตถุประสงค์ของการใช้ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูก (uterotonic agents) คือเพื่อป้องกันและรักษาภาวะมดลูกไม่หดรัดตัว (uterine atony) หลังการคลอดบุตรทางช่องคลอดและหลังผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้อง [1] ยาที่ใช้เพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกมีประโยชน์ในการป้องกันภาวะตกเลือดหลังคลอดบุตร (postpartum hemorrhage) ที่สาเหตุเกิดจากมดลูกหดรัดตัวไม่ดีหรือไม่หดรัดตัวซึ่งพบได้ร้อยละ 70-80 ของภาวะตกเลือดหลังคลอดบุตรทั้งหมด[1-3] ซึ่งภาวะตกเลือดหลังคลอดบุตรเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มาคลอดบุตรในประเทศกำลังพัฒนา[4]

ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกมีหลายชนิดได้แก่ oxytocin, carbetocin, ยาในกลุ่ม ergot alkaloid และยาในกลุ่ม prostaglandins การเลือกใช้ยาตัวใดในผู้ป่วยรายใดนั้นขึ้นกับสภาวะของผู้ป่วยซึ่งมีข้อจำกัดในการให้ยาและโรคประจำตัวบางชนิดของผู้ป่วยอาจเป็นข้อห้ามในการให้ยา ดังนั้นผู้ให้ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกเหล่านี้จำเป็นต้องมีความรู้เกี่ยวกับชนิด ขนาดยา ทางและวิธีการให้ยา และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้[5]

Correspondence to: Patchareya Nivatpumin, MD. E-mail: patchareya.niv@mahidol.ac.th
Received 17 May 2019, Revised 31 May 2019, Accepted 1 Jun 2019

กลไกการหดรัดตัวของมดลูก

บริเวณมดลูกมีเอนไซม์ myosin light chain kinase (MLCK) ทำหน้าที่หลักในกลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกระหว่างการคลอดบุตร ซึ่งจะถูกเสริมฤทธิ์ได้ด้วย oxytocin โดยแคลเซียมภายในเซลล์ ซึ่งถูกควบคุมโดย voltage- และ receptor-operated channels รวมทั้งที่ปล่อยออกมาจาก sarcoplasmic reticulum จะจับกับ calmodulin แล้วกระตุ้นให้ myosin lightchain kinase phosphate (MLCK-P) เปลี่ยนเป็น MLCK ซึ่งจะไป phosphorylate myosin ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูก[6,7] (Figure 1) ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกแต่ละชนิด ออกฤทธิ์ในตำแหน่งที่แตกต่างกันออกไป

ยา oxytocin

Oxytocin เป็น hormone ที่มีอยู่ในร่างกาย ผลิตที่ hypothalamus และหลั่งโดยพิทูอิตารีส์ส่วนหลังมีชื่อเรียกในภาษาอังกฤษว่าฮอร์โมนแห่งความรัก (love hormone) oxytocin มีผลต่อพฤติกรรมทางเพศและพฤติกรรมความเป็นแม่ มีผลทางจิตเวชเนื่องจากทำให้เกิดความรัก ความเสน่หา ความผูกพันและความจำ oxytocin เป็นยาที่ใช้ชักนำและเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกก่อนการคลอดบุตร (augmentation of labor) ใช้ในการป้องกันและรักษาภาวะมดลูกไม่หดรัดตัวภายหลังจากการคลอดบุตรทางช่องคลอดหรือหลังการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้อง โดยเป็นยาชนิดแรกที่เลือกใช้ (first-line drug) ในการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้อง[1,5,7]

กลไกการออกฤทธิ์

Oxytocin จับกับตัวรับ (receptor) คือจี-โปรตีน (G-protein) ที่บริเวณผิวของเซลล์กล้ามเนื้อมดลูก ทำให้เกิดการผลิต diacylglycerol (DAG) และ inositol tri-phosphate (IP3) ผ่านทาง phospholipase C จาก phosphatidyl-inositol bisphosphate ซึ่ง DAG นั้นจะกระตุ้นให้เกิดการสร้าง prostaglandin และ IP3 กระตุ้นให้เกิดการหลั่งแคลเซียมจาก sarcoplasmic reticulum[6,7] ฮอร์โมน oxytocin นั้นยังกระตุ้น cyclooxygenase-2 (COX-2) โดยผ่านทางจี-โปรตีน ซึ่งมีผลเพิ่มการสร้าง prostaglandin เช่นกัน โดยมีการเพิ่มขึ้นของตัวรับ oxytocin ที่กล้ามเนื้อมดลูกของหญิงตั้งครรภ์ตามอายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้น oxytocin ทำให้กล้ามเนื้อมดลูกหดตัว ตามมาด้วยการคลายตัว ทำให้เพิ่มความถี่ของกล้ามเนื้อมดลูกหดตัว และมีผลทำให้กล้ามเนื้อมดลูกไม่คลายตัวสุดในระยะก่อนการคลอดบุตรทำให้เกิดความเจ็บปวดตามมา[6-8] เมื่อให้ทางหลอดเลือดดำจะออกฤทธิ์ทันที กรณีให้ทางการฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะออกฤทธิ์ใน 3-7 นาที[9] ค่าครึ่งชีวิตของ oxytocin คือประมาณ 10-12 นาที[7,8] ในหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ไม่พบตัวรับ oxytocin ที่กล้ามเนื้อมดลูก จะพบในหญิงตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์มากกว่า 13 สัปดาห์เป็นต้นไปและพบมากขึ้นเมื่ออายุครรภ์เพิ่มขึ้น ตัวรับ oxytocin นั้นกระจายไม่สม่ำเสมอ โดยจะพบมากที่บริเวณยอดมดลูก (fundus) และพบน้อยลงที่บริเวณมดลูกส่วนล่าง ซึ่งเป็นเหตุผลที่ทำให้เมื่อให้ยา oxytocin จะพบว่ามีการหดรัดตัวที่ไม่เท่ากันทั้งมดลูก ในมดลูกส่วนล่างจะหดรัดตัวน้อยกว่า[6]

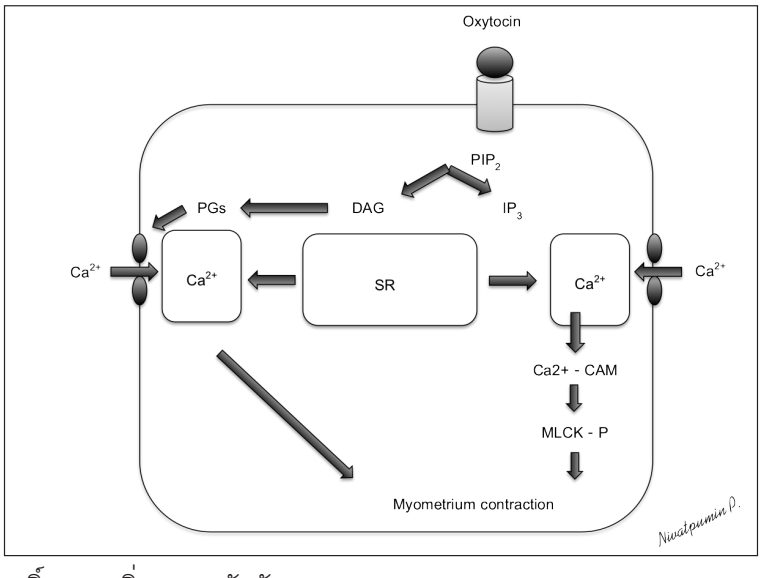


Figure 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูก

PIP_2: Phosphatidyl-inositol biphosphate; DAG: diacylglycerol; IP_3: inositol triphosphate; PGs: prostaglandins; Ca^{2+}: calcium; SR: sarcoplasmic reticulum; Ca^{2+}- CAM: calcium-calmodulin complexes; MLCK - P: myosin lightchain kinase phosphate

ขนาดที่ใช้

การใช้ยา oxytocin เพื่อป้องกันการตกเลือดหลังการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้อง

ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้องแบบไม่เร่งด่วน มีการศึกษาลงตีพิมพ์ใน Cochrane database systematic review[9] พบว่าการใช้ยา oxytocin ทางหลอดเลือดดำหรือทางกล้ามเนื้อไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพการหดรัดตัวของมดลูก หรือผลข้างเคียง[9] แต่เมื่อให้ทางหลอดเลือดดำในเวลาอันรวดเร็วจะมีผลทำให้ความดันโลหิตต่ำ[7] จากการศึกษาของ Carvalho และคณะ[10] พบว่าขนาดยา oxytocin ที่ให้ผลในการรักษาร้อยละ 90 (ED90: effective dose 90%) ในผู้ป่วยที่มาเข้ารับการผ่าตัดคลอดบุตรแบบไม่เร่งด่วนคือ 0.35 ยูนิต[10] และจากการศึกษาของ Butwick และคณะ[11] เปรียบเทียบยา oxytocin ที่ใช้ในผู้ป่วยที่มาเข้ารับการผ่าตัดคลอดบุตรแบบไม่เร่งด่วน ในขนาด 0.5, 1, 3 และ 5 ยูนิตทางหลอดเลือดดำ พบว่าเมื่อใช้ oxytocin ขนาด 0.5 ยูนิตทำให้มีการหดรัดตัวของมดลูกที่พอเพียงในผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 เมื่อเทียบกับยาหลอกที่มีการหดรัดตัวของมดลูกที่พอเพียงในผู้ป่วยร้อยละ 73 และพบว่าการใช้ oxytocin 5 ยูนิตจะทำให้มีความดันโลหิตต่ำอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบในผู้ป่วยถึงร้อยละ 47 ดังนั้นการใช้ยา oxytocin 0.5-3 ยูนิตจึงเพียงพอและไม่แนะนำให้ใช้ oxytocin 5 ยูนิตฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเร็วๆ หลังทารกคลอดในผู้ป่วยที่มาเข้ารับการผ่าตัดคลอดบุตรแบบไม่เร่งด่วน[11] มีการศึกษาถึงการใช้ “Rule of three” ของยา oxytocin ในผู้ป่วยที่มาเข้ารับการผ่าตัดคลอดบุตรแบบไม่เร่งด่วน โดยให้ยา oxytocin 3 ยูนิตทางหลอดเลือดดำไม่เร็วกว่า 5 วินาทีหลังทารกคลอด และพิจารณาการหดรัดตัวของมดลูกทุก 3 นาที ถ้ามดลูกหดรัดตัวไม่เพียงพอให้ oxytocin อีก 3 ยูนิตทุก 3 นาที ถ้าให้ครบ 3 ครั้งแล้วยังมีการหดรัดตัวของมดลูกไม่เพียงพอ จะให้พิจารณาใช้ยาชนิดอื่นเพิ่มเติม การใช้ “Rule of three” ของยา oxytocin นี้จะทำให้ลดปริมาณยา oxytocin ที่ใช้โดยรวมได้ เมื่อเทียบกับการใช้ยา oxytocin ขนาด 30 ยูนิตในน้ำเกลือนอร์มัล 500 มล.หยดต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของผลข้างเคียงจากการใช้ oxytocin การหดรัดตัวของมดลูก และปริมาณการเสียเลือด[12] หลังจากให้ยา oxytocin ในขนาด bolus ทางหลอดเลือดดำแล้วควรให้ยาหยดต่อเนื่องเนื่องจากยา oxytocin มีค่าครึ่งชีวิตสั้น จากการศึกษาของ George และคณะ[13] พบว่าขนาดยาหยดต่อเนื่องที่ให้ผลในการรักษาร้อยละ 90 (ED 90) คือขนาด 0.29 ยูนิตต่อนาที (95%CI 0.15 ถึง 0.43)[13]

โดยสรุปยังไม่มีขนาดยาของ oxytocin ที่ชัดเจนในการป้องกันการตกเลือดหลังคลอดในผู้ป่วยที่มาเข้ารับการผ่าตัดคลอดบุตรแบบไม่เร่งด่วน แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาแนะนำให้ใช้ในขนาดที่ต่ำที่สุดที่ทำให้มีการหดรัดตัวของมดลูกที่พอเพียงและหลีกเลี่ยงการให้ยา oxytocin ในขนาดสูงๆ ทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว[7,11]

การใช้ยา oxytocin ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บครรภ์คลอดบุตรและได้รับยา oxytocin มาก่อนขณะรอคลอด การศึกษาของ Balki และคณะ[14] พบว่าขนาดยา oxytocin ที่ให้ผลในการรักษาร้อยละ 90 (ED 90) คือ 2.99 ยูนิต[14] ซึ่งเป็นขนาดที่มากกว่าที่ใช้ในผู้ป่วยที่มาเข้ารับการผ่าตัดคลอดบุตรแบบไม่เร่งด่วนประมาณ 8-9 เท่า เนื่องจากเกิดภาวะการลดการตอบสนองของตัวรับ (receptor desensitization) เกิดขึ้น[15] และมีปริมาณของตัวรับ oxytocin ที่ลดลงมากได้ถึง 3 เท่า[16] ทำให้ต้องเพิ่มขนาดยา oxytocin ที่ใช้และภาวะการลดการตอบสนองของตัวรับนี้เป็นเหตุผลที่อธิบายว่าเหตุใดผู้ป่วยเหล่านี้จึงต้องการยา oxytocin ในขนาดสูงจึงจะมีการหดรัดตัวของมดลูกที่พอเพียง และต้องการยาในกลุ่มอื่นที่ออกฤทธิ์ในตำแหน่งที่ต่างกันออกไป ได้แก่ ยาในกลุ่ม ergot alkaloid และยาในกลุ่ม prostaglandins

การใช้ยา oxytocin เพื่อรักษาการตกเลือดหลังการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้อง

จากคำแนะนำของ American college of Obstetric and Gynecology ปีพศ.2560 ได้สรุปการรักษาภาวะตกเลือดหลังคลอดโดยการใช้ยา oxytocin ในขนาด 10-40 ยูนิตผสมในสารน้ำ 500-1,000 มล. ให้หยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำหรือให้ 10 ยูนิตเข้ากล้ามเนื้อ[1]

ผลข้างเคียง

1. ผลต่อระบบไหลเวียนเลือด เป็นผลข้างเคียงที่สำคัญที่สุด สามารถพบภาวะความดันโลหิตต่ำได้บ่อยเกิดจากการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด จากการกระตุ้นกลไกของไนตริกออกไซด์ พบกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ มีการศึกษาเป็นจำนวนมากถึงผลต่อระบบไหลเวียนเลือดจาก oxytocin ทำให้มีหลอดเลือดส่วนปลายขยายตัว ความดันโลหิตต่ำลงได้ มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจและ stroke volume โดยรวมทำให้มี cardiac output เพิ่มขึ้น[7,8] ดังนั้นต้องระมัดระวังการใช้ยา oxytocin ในขนาดสูงที่ให้อย่างรวดเร็วโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างไม่ดีอยู่เดิม (impair ventricular function) ผู้ป่วยที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมทรัลหรือเออออร์ติกตีบ ผลต่อระบบไหลเวียนเลือดที่รุนแรงและมีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตในผู้ที่มาเข้ารับการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้องและได้รับการระงับความรู้สึกด้วยยาชาทางช่องน้ำไขสันหลังและมีภาวะพร่องน้ำอยู่เดิม เมื่อได้รับ oxytocin ขนาด 10 ยูนิตทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว ทำให้มีภาวะหัวใจหยุดเต้นและเสียชีวิตตามมา[7,17]

2. คลื่นไส้และอาเจียน[7,8]

3. ใบหน้าแดง (flushing) เนื่องจากหลอดเลือดขยายตัว[7,8]

4. ทำให้เกิดการหลั่ง natriuretic peptide จากหัวใจห้องบนและสมอง และ oxytocin มีโครงสร้างโมเลกุลคล้ายกับ vasopressin เมื่อให้ oxytocin ในขนาดสูงจะมีผลทำให้เกิดการเก็บกักน้ำไว้ในร่างกาย (water retention) ทำให้มีโซเดียมในร่างกายต่ำ เมื่อดุลสารน้ำและโซเดียมในร่างกายผิดปกติมากๆ ทำให้เกิดอาการชักและโคม่าตามมาได้[18] จากการศึกษาของ Abdul-Karim และคณะ[19] พบว่าการใช้ยา oxytocin ในอัตราน้อยกว่า 45 มิลลิยูนิตต่อนาที จะไม่มีผลการเก็บกักน้ำไว้ในร่างกาย[19] จากฤทธิ์การเก็บกักน้ำในร่างกายนี้ ทำให้ต้องระมัดระวังการใช้ยา oxytocin ในขนาดสูงในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปอดบวมน้ำ เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia)[7]

ยา Carbetocin

Carbetocin เป็นสารสังเคราะห์ มีโครงสร้างโมเลกุลคล้ายคลึงกับ oxytocin คือ 1-desamino-1-monocarbo-[2-O-methyltyrosine]-oxytocin ใช้ในการป้องกันภาวะมดลูกไม่หดรัดตัว ภายหลังจากการคลอดบุตรทางช่องคลอดหรือหลังการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้อง

กลไกการออกฤทธิ์

Carbetocin ออกฤทธิ์เหมือน oxytocin คือเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกและคลายตัวเป็นจังหวะ เพิ่มความถี่ของการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูก จากโครงสร้างโมเลกุลที่แตกต่างจาก oxytocin ทำให้ carbetocin มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ (duration) ได้นานกว่า oxytocin มีค่าครึ่งชีวิต (half life) ยาวนานกว่า oxytocin 4-10 เท่า[20] ทำให้กล้ามเนื้อมดลูกหดตัวได้นานถึง 60 นาทีเมื่อให้ทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว และ 120 นาทีเมื่อให้ทางกล้ามเนื้อเพียงครั้งเดียว[20,21]

ขนาดที่ใช้

ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้องแบบไม่เร่งด่วน

มีการศึกษาเปรียบเทียบถึงผลของขนาดยา carbetocin เมื่อใช้ 20,40,80,100 และ 120 มคก. ว่าไม่มีความแตกต่างของการหดรัดตัวของมดลูกในผู้ป่วยที่มาเข้ารับการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้องแบบไม่เร่งด่วน[22] และจากการศึกษาที่ผ่านมาถึงขนาดยาที่ให้ผลในการรักษาร้อยละ 90 (ED90) คือ 14.8 มคก. (95%CI 13.7 ถึง 15.8) โดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 92.5% มีการหดรัดตัวของมดลูกพอเพียง ไม่ต้องใช้ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกตัวอื่นอีก[23]

ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บครรภ์คลอดบุตรและได้รับยา oxytocin มาก่อนขณะรอคลอด

พบมีภาวะการลดการตอบสนองของตัวรับเกิดขึ้นได้เช่นเดียวกับ oxytocin โดยการศึกษาที่ผ่านมาพบขนาดยาที่ให้ผลในการรักษาร้อยละ 90 คือ 121 มคก. (95% CI 111 ถึง 130) ซึ่งพบว่ามีผลข้างเคียงคือความดันโลหิตต่ำมากขึ้นตามขนาดยาที่ให้เพิ่มขึ้น[24] อย่างไรก็ตามการใช้ยา carbetocin ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บครรภ์คลอดบุตรและได้รับยา oxytocin มาก่อนขณะรอคลอดนั้นยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

ในปัจจุบันขนาดของยา carbetocin ที่ใช้ยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่แนะนำอย่างชัดเจน ดังนั้นขนาดที่ใช้ปกติอ้างอิงตามการศึกษาที่ใช้ยา carbetocin ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้องแบบไม่เร่งด่วน โดยศึกษาเทียบกับ oxytocin พบว่าการใช้ยา carbetocin ขนาด 100 มคก. ลดความต้องการใช้ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกตัวอื่นๆ (risk ratio (RR) 0.62; 95% CI 0.44 to 0.88)[25] ลดความจำเป็นในการนวดมดลูก (uterine massage) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอัตราการตกเลือดหลังคลอด ปริมาณการเสียเลือดและระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วย[26] และแนะนำขนาดที่ให้มากที่สุดคือไม่เกิน 200 มคก.[27]

ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงของ carbetocin ที่สามารถพบได้นั้น เหมือนผลข้างเคียงจาก oxytocin[7] เช่น คลื่นไส้อาเจียน ใบหน้าแดง[21,25] ซึ่งผลข้างเคียงผลข้างเคียงคือความดันโลหิตต่ำมากขึ้นตามขนาดยาที่ให้เพิ่มขึ้น[21,24] มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ oxytocin ทางหลอดเลือดดำ 5 ยูนิต เทียบกับการใช้ carbetocin 100 มคก. ทางหลอดเลือดดำ พบว่าผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจและความดันเลือดไม่ต่างกัน[28] อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยในการใช้ยานี้ในผู้ป่วยครรภ์เป็นพิษ ผู้ที่มีโรคทางระบบหัวใจและไหลเวียนเลือดและผู้ที่เป็นโรคลมชัก จึงไม่แนะนำให้ใช้ carbetocin ในผู้ป่วยดังกล่าว[21] ปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้ carbetocin ในการป้องกันการตกเลือดหลังคลอดในผู้ป่วยที่มาเข้ารับการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้องแบบไม่เร่งด่วน[1] และยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตถึงขนาดยา carbetocin ที่เหมาะสมรวมถึงการใช้ carbetocin ในการรักษาการตกเลือดหลังคลอด[21]

ยากลุ่ม Ergot alkaloid

ยากลุ่มนี้ได้แก่ ergometrine (ergonovine) หรือ methylergometrine (methergine) ยาทั้งสองชนิดนี้มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เหมือนกัน ทำให้มดลูกหดรัดตัวทั้งในหญิงตั้งครรภ์และไม่ได้ตั้งครรภ์ American College of Obstetricians

and Gynecologists ปี พ.ศ.2560 แนะนำให้ใช้ยากลุ่มนี้เป็นลำดับถัดมาจาก oxytocin ในการรักษาภาวะมดลูกไม่หดรัดตัวภายหลังการคลอดบุตรทางช่องคลอดหรือหลังการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้อง[1]

กลไกการออกฤทธิ์

ยากลุ่มนี้เป็น alkaloid กลไกการออกฤทธิ์คือผ่านทางช่องแคลเซียมในมดลูก[8] ยา ergometrine เป็น partial agonist ของ adrenergic, 5HT-1 และกระตุ้นตัวรับ dopamine ในระบบประสาทส่วนกลาง[29] ทำให้มดลูกหดรัดตัวและค้างอยู่ (sustained contraction) ออกฤทธิ์ทันทีเมื่อบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ออกฤทธิ์ใน 2-5 นาทีเมื่อบริหารยาทางกล้ามเนื้อ มีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยประมาณ 120 นาทีเมื่อบริหารยาทางหลอดเลือดดำและทางกล้ามเนื้อ[29]

ขนาดที่ใช้

American college of obstetricians and gynecologists (ACOG) ปีพศ.2560 แนะนำให้ใช้ยานี้เพื่อรักษาภาวะมดลูกไม่หดรัดตัวภายหลังจากได้รับ oxytocin แล้วโดยใช้ ergometrine หรือ methylergometrine ในขนาด 0.2 มก.ทางกล้ามเนื้อ ให้ซ้ำได้ทุก 2-4 ชั่วโมง[1] ขนาดสูงสุดไม่เกิน 0.8 มก. ในกรณีที่มีความจำเป็นเร่งด่วนต้องให้ทางหลอดเลือดดำ ต้องให้ช้าๆ ไม่เร็วกว่า 60 วินาที และเฝ้าระวังระดับความดันเลือดอย่างใกล้ชิด[1,8]

ผลข้างเคียง

1. ผลต่อระบบไหลเวียนเลือด ทำให้ความดันโลหิตสูงจากการหดตัวของหลอดเลือดในร่างกาย ACOG แนะนำให้หลีกเลี่ยงยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูง เช่น ผู้ป่วยครรภ์เป็นพิษ[1] นอกจากนี้ยังมีผลทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจ coronary ทำให้มีกล้ามเนื้อหัวใจตายได้[7,8] จึงไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ที่มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่เดิม มีรายงานการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจากการได้รับยา methylergonovine ทางการฉีดเข้ากล้ามเนื้อมดลูกโดยตรง คาดว่าเกิดจากการดูดซึมของยานี้เป็นปริมาณมากจากการที่มดลูกในระยะหลังคลอดบุตรมีเลือดส่งผ่านไปเลี้ยงเป็นปริมาณมาก[30]

2. ผลต่อระบบประสาท ทำให้มีอาการปวดศีรษะ สมองบวม (cerebral edema) และมีชักได้[8]

3. ผลต่อระบบหายใจ มีรายงานการเกิดหลอดลมหดเกร็งอย่างรุนแรงในผู้ป่วยที่มีโรคหอบหืดและหลังคลอดบุตรได้รับยา ergometrine[31] และมีรายงานในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่มีประวัติสูบบุหรี่เป็นปริมาณมากและหลังคลอดบุตรและได้รับยา ergometrine นี้มีอาการหลอดลมหดเกร็งอย่างรุนแรงได้เช่นกันคาดว่าเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีภาวะหลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้น[32] ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงยากลุ่ม ergot alkaloid ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหอบหืด หรือสงสัยว่ามีภาวะหลอดลมไวเกิน

4. คลื่นไส้ และอาเจียน[7,8,29]

5. ในผู้ป่วยที่ได้รับยายับยั้ง CYP3A4 เช่น ยากลุ่ม protease inhibitors ยากลุ่ม macrolides เช่น erythromycin ยาในกลุ่ม quinolones และยาฆ่าเชื้อรากลุ่ม azole ควรเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม ergot alkaloid เนื่องจากยาในกลุ่ม ergot alkaloid นี้มีเมตาบอลิซึมผ่านทาง CYP3A4 ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะหลอดเลือดหดตัวทั่วร่างกายอย่างรุนแรงได้[8]

ยา syntometrine

เป็นยาผสมระหว่างยา oxytocin 5 ยูนิต และยา ergometrine ในขนาด 0.5 มก. ให้ทางการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เนื่องจากเป็นยาสองชนิดผสมกัน มีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์เร็วกว่าการใช้ยา methylergonovine อย่างเดียว และการออกฤทธิ์อยู่ได้นานกว่าการใช้ยา oxytocin อย่างเดียวคืออยู่ได้หลายชั่วโมง[8]

กลไกการออกฤทธิ์

เนื่องจากเป็นยาที่ผสมกันระหว่าง oxytocin และ ergometrine จึงออกฤทธิ์ตามคุณลักษณะของยาทั้งสองชนิด

ขนาดที่ใช้และผลข้างเคียง

ใช้ในขนาดยา 1 หลอด ได้แก่ oxytocin 5 ยูนิต และยา ergometrine ในขนาด 0.5 มก. ให้ทางการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ มีการศึกษาลงตีพิมพ์ใน Cochrane database systematic review[33] เปรียบเทียบการใช้ยา syntometrine 1 หลอดทางกล้ามเนื้อ เทียบกับการใช้ oxytocin 5 หรือ 10 ยูนิต ครั้งเดียวทางหลอดเลือดดำหรือทางกล้ามเนื้อเพื่อป้องกันภาวะตกเลือดหลังคลอด พบว่าการใช้ syntometrine ลดการตกเลือดหลังคลอดได้มากกว่าเล็กน้อย (OR 0.82, 95% CI 0.71 ถึง 0.95) แต่มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือมีภาวะคลื่นไส้และอาเจียนมากกว่า[33]

ยากลุ่ม Prostaglandins

เป็นยาที่เลือกใช้ในกรณีที่การใช้ยา oxytocin ไม่ได้ผลเนื่องจากภาวะ receptor desensitization ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการใช้ยากลุ่ม prostaglandins นี้คือการรักษาภาวะมดลูกไม่หดรัดตัว ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิด ได้แก่ prostaglandin F2-alpha (carboprost, Hemabate®), prostaglandin E1 (misoprostol, Cytotec®) และ prostaglandin E2 (salprostone, Nalador®)

กลไกการออกฤทธิ์

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม prostaglandins นั้นคล้ายกับ oxytocin ยากลุ่ม prostaglandins เพิ่มความเข้มข้นของแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อมดลูกจึงเพิ่มการทำงานของ myosin light chain kinase กระตุ้นให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกและยังออกฤทธิ์ทางอ้อมคือ prostaglandins เพิ่มระดับของ oxytocin ในร่างกายด้วย[8]

ขนาดที่ใช้และผลข้างเคียงของยากลุ่ม prostaglandins

ยา prostaglandin F2-alpha (carboprost), prostaglandin E1 (misoprostol) และ prostaglandin E2 (salprostone) มีความแตกต่างของขนาดและทางที่ให้ยา (Table 1) ก่อนการให้ยาในกลุ่ม prostaglandins นี้ต้องให้แน่ใจว่าผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการให้ยาแต่ละชนิด เช่นในผู้ป่วยที่มีโรคหอบหืด ให้หลีกเลี่ยงการใช้ยา carboprost และ salprostone เนื่องจากจะไปกระตุ้นทำให้ผู้ป่วยมีภาวะหลอดลมหดเกร็งเป็นอันตรายถึงชีวิตได้[8] อีกตัวอย่างที่สำคัญคือในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงจากภาวะครรภ์เป็นพิษ การใช้ยา salprostone จะทำให้ผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงขึ้นได้ จึงควรใช้ยา misoprostol หรือ carboprost[8] แทน ในส่วนของยา misoprostal นั้นมีผลต่อความดันเลือดน้อยในขนาดปกติที่ใช้รักษาภาวะตกเลือดหลังคลอด[8,34] อย่างไรก็ตามต้องใช้เฝ้าระวังความดันเลือดหลังการใช้ยา carboprost ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง เนื่องจากยามีฤทธิ์เพิ่มความดันเลือดเช่นกัน แต่มีนัยสำคัญน้อยกว่าการใช้ methylergonovine[8] ยาในกลุ่ม prostaglandins มีฤทธิ์เพิ่มความดันหลอดเลือดปอด (pulmonary hypertension) จึงต้องระมัดระวังการให้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีความดันหลอดเลือดปอดสูงอยู่เดิมหรือมีโรคหัวใจ[35]

ยาในกลุ่ม prostaglandins นี้ทุกตัวทำให้มีไข้ หนาวสั่น คลื่นไส้ อาเจียนและถ่ายเหลวได้[7,8,34,35]

Table 1 ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูก ขนาดยาที่ใช้และผลข้างเคียง[1,7,8,25-27,29,34,35]

ชนิด	ขนาดยา	ผลข้างเคียง
Syntocinon (oxytocin)	- หลังทารกคลอด 0.5-3 ยูนิตทางหลอดเลือดดำ - ผสมยา 10-40 ยูนิต ในสารน้ำ 500-1,000 มล. หยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำปรับตามการหดรัดตัวของมดลูก - ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อมดลูกหดรัดตัวไม่ดี หรือใช้ยาเพื่อการรักษาภาวะมดลูกไม่หดรัดตัวนิยมใช้ยา 40 ยูนิต ในน้ำเกลือนอร์มัล 500 มล. เริ่มที่อัตรา 125 มล./ชม. (10 ยูนิตต่อชั่วโมง) หยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำปรับตามการหดรัดตัวของมดลูก	ความดันโลหิตต่ำ ชีพจรเต้นเร็ว หลอดเลือดขยาย หน้าแดง เวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ยาขนาดสูงทำให้โซเดียมในเลือดต่ำ ชัก โคม่า
Carbetocin (Duratocin®)	หลังทารกคลอด 100 มคก. ทางกล้ามเนื้อ ครั้งเดียว (ใช้ในการป้องกันมดลูกไม่หดรัดตัวหลังการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้องแบบไม่เร่งด่วน)	เหมือน oxytocin
Methylergonovine (Methergin®)	- 0.2 มก. ทางกล้ามเนื้อ ซ้ำได้ทุก 2-4 ชั่วโมง - ถ้าให้ทางหลอดเลือดดำต้องแบ่งให้ทีละน้อยๆและช้าๆ ห้ามให้เร็วกว่า 1 นาทีและต้องเฝ้าระวังความดันเลือด - ขนาดสูงสุด 0.8 มก.	ความดันโลหิตสูง คลื่นไส้ อาเจียน หลอดเลือดหัวใจหดตัว เจ็บแน่นหน้าอก กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หลอดลมหดเกร็ง ระวังการใช้ยาในผู้ที่ได้ยา protease inhibitor ยากลุ่ม macrolides หรือยาฆ่าเชื้อรากลุ่ม azole
Prostaglandin F2 alpha (carboprost, Hemabate®)	- 0.25 มก. ทางกล้ามเนื้อ ซ้ำได้ทุก 15-90 นาที - ขนาดสูงสุด 2 มก. - 0.25 มก. ทางกล้ามเนื้อมดลูก	คลื่นไส้ อาเจียน ไข้ ถ่ายเหลว เพิ่มความดันเลือด เพิ่มความดันในหลอดเลือดปอด (pulmonary hypertension) หลอดลมหดเกร็ง ดังนั้นห้ามใช้ในผู้ที่เป็นหอบหืด
Prostaglandin E1 (misoprostol, Cytotec®)	600-1,000 มคก. เหน็บทางช่องคลอดหรือทวารหนัก อมใต้ลิ้นหรือทางปาก	คลื่นไส้ อาเจียน ไข้ ถ่ายเหลว
Prostaglandin E2 (salprostone, Nalador®)	- 500 มคก. ในสารน้ำ 250-500 มล. ให้ทางหลอดเลือดดำช้าๆ ไม่เร็วกว่า 500 มคก./ ชั่วโมง - ขนาดสูงสุด 1,500 มคก.ต่อวัน	คลื่นไส้ อาเจียน ไข้ ถ่ายเหลว เพิ่มความดันเลือด เพิ่มความดันในหลอดเลือดปอด (pulmonary hypertension) หลอดลมหดเกร็ง ดังนั้นห้ามใช้ในผู้ที่เป็นหอบหืด

สรุปการใช้ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกในการรักษาภาวะมดลูกไม่หดรัดตัวหลังการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้อง ตามคำแนะนำของ ACOG ปีพศ.2560[1]

ผู้ป่วยที่มีภาวะมดลูกไม่หดรัดตัวหลังการคลอดบุตรให้ทำการรักษาโดยใช้ยา oxytocin เป็นอันดับแรก โดยใช้ยา oxytocin ขนาด 10-40 ยูนิต ผสมในสารน้ำ 500-1,000 มล. หยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ หรือให้ 10 ยูนิต ทางกล้ามเนื้อครั้งเดียว มีผู้ป่วยจำนวน 3-25% ที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกชนิดอื่นๆเพิ่มเติม[36] ยาที่เลือกใช้ในลำดับต่อมาคือ methylergonovine ขนาด 0.2 มก. ทางกล้ามเนื้อ ซ้ำได้ทุก 2-4 ชั่วโมง หรือ prostaglandin F2-alpha ขนาด 0.25 มก. ทางกล้ามเนื้อซ้ำได้ทุก 15-90 นาที สูงสุดไม่เกิน 8 ครั้ง หรือ 0.25 มก.ทางกล้ามเนื้อมดลูก หรือใช้ยา prostaglandin E1 ขนาด 600-1,000 มก. ทางปาก เหน็บช่องคลอดหรือเหน็บทางทวารหนัก ซึ่งไม่มีผลการศึกษาใดยืนยันว่ายา ergot alkaloid หรือ prostaglandins ชนิดใดดีกว่ากัน ในกรณีที่ใช้ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกแล้วยังมีภาวะมดลูกหดรัดตัวไม่ดีและตกเลือดอยู่ จำเป็นต้องใช้การใส่บอลลูนในมดลูก (intrauterine balloon temponade) หรือการเย็บรัดมดลูก (compression suture) หรือทำการตัดมดลูกต่อไป

สรุป

การใช้ยาเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกหลังการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้องใช้เพื่อป้องกันและรักษาภาวะมดลูกไม่หดรัดตัวเพื่อลดการตกเลือดหลังคลอด การดูแลผู้ป่วยตามแนวทางของ American college of obstetricians and gynecologists (ACOG) ปีพ.ศ.2560 ให้ใช้ oxytocin เป็นลำดับแรกและใช้ยา methylergonovine หรือยาในกลุ่ม prostaglandins เป็นลำดับต่อมา อย่างไรก็ตามมีการศึกษาเพิ่มมากขึ้นเช่นการใช้ยา carbetocin หรือการใช้ยา oxytocin คู่กับยา misoprostol ในการเพิ่มการหดรัดตัวของมดลูกเพื่อป้องกันภาวะมดลูกไม่หดรัดตัว ปัจจุบันยังคงมีการศึกษาเกี่ยวกับยาต่างๆ เหล่านี้ ผู้อ่านควรทำการติดตามผลของยาจากข้อมูลใหม่ๆ อยู่เสมอในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณอาจารย์ดอกเตอร์นายแพทย์สันติพงศ์ ชัชวาลวานิช อาจารย์ประจำภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงวีรวดี จันทรนิภาพงศ์ อาจารย์ประจำภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ผู้ให้ความรู้และคำแนะนำ

References

1. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. Obstet Gynecol 2017;130(4):e168-e186.
2. Frolich M, Bucklin BA. Obstetric emergencies. In: Bucklin BA, Gambling DR, Wlody DJ, editors. A practical approach to obstetric anesthesia. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2009. p.239-66.
3. Scavone BM. Antepartum and postpartum hemorrhage. In: Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, Ngan Kee WD, Beilin Y, Mhyre JM, editors. Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice. 5th ed. Philadelphia:Elsevier; 2014.p.881-914.
4. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 2006;367(9516):1066-74.
5. Bucklin BA, Piehl E. Drugs commonly used in obstetric anesthesia. In: Santos AC, Ebstein JN, Chaudhuri K, editors. Clinical anesthesiology guide obstetric anesthesia. New York: McGraw-Hill; 2015.p.60-77.
6. Arais F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. Clin Obstet Gynecol 2000;43:455-68.
7. Dyer RA, van Dyk D, Dresner A. The use of uterotonic drugs during caesarean section. Int J Obstet Anesth 2010;19(3): 313-9.
8. Vallera C, Choi LO, Cha CM, Hong RW. Uterotonic Medications: Oxytocin, Methylergonovine, Carboprost, Misoprostol. Anesthesiol Clin 2017;35(2):207-19.
9. Oladapo OT, Okusanya BO, Abalos E. Intramuscular versus intravenous prophylactic oxytocin for the third sate of labour. Cochrane Database Syst Rev 2012;(2):CD009332.
10. Carvalho JC, Balki M, Kingdom J, Windrim R. Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. Obstet Gynecol 2004;104(5):10005-10.
11. Butwick AJ, Coleman L, Cohen SE, Riley ET, Carvalho B. Minimum effective bolus dose of oxytocin during cesarean delivery. Br J Anaesth 2010;104(3):338-43
12. Kovacheva FP, Soens MA, Tsen LC. A randomized, double-blinded trial of a "rule of threes" algorithm versus continuous infusion of oxytocin during elective cesarean delivery. Anesthesiology 2015;123(1):92-9.
13. George RB, McKeen D, Chaplin AC, McLeod L. Up-down determination of the ED(90) of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing Cesarean delivery. Can J Anesth 2010;57(6): 578-82.
14. Balki M, Ronayne M, Davies S, et.al. Minimum oxytocin dose requirement after cesarean delivery for labor arrest. Obstet Gynecol 2006;107(1):45-50.

15. Phaneuf S, Rodriguez LB, TambyRaja RL, MacKenzie IZ, Lopez BA. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. J Reprod Fertil 2000;120:91-7.
16. Magalhaes JK, Carvalho JC, Parkes RK, Kingdom J, Li Y, Balki M. Oxytocin pretreatment decreases oxytocin-induced myometrial contractions in pregnant rats in a concentration-dependent but not time-dependent manner. Reprod Sci 2009;16:501-8.
17. Nivatpumin P. Cardiopulmonary resuscitation in maternal cardiac arrest and perimortem cesarean delivery. Thai J Anesthesiology 2017;43(3):257-70.
18. Bergum D, Lonnee H, Hakli TF. Oxytocin infusion: acute hyponatraemia, seizures and coma. Acta Anaesthesiol Scand 2009;53:826-7.
19. Abdul-Karim R, Assali NS. Renal function in human pregnancy. V.Effects of oxytocin on renal hemodynamics and water and electrolyte excretion. J Lab Clin Med 1961;57:522-32.
20. Rath W. Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;147:15-20.
21. Meshykhi LS, Nel MR, Lucas DN. The role of carbetocin in the prevention and management of postpartum haemorrhage. Int J Obstet Anesth 2016;28:61-6
22. Anandakrishnan S, Balki M, Farine D, Seaward G, Carvalho JC. Carbetocin at elective Cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose, part 2. Can J Anaesth 2013;60(11):1054-60.
23. Khan M, Balki M, Ahmed I, Farine D, Seaward G, Carvalho JC. Carbetocin at elective cesarean delivery: a sequential allocation trial to determine the minimum effective dose. Can J Anaesth 2014;61(3):242-8.
24. Nguyen-Lu N, Carvalho JC, Farine D, Seaward G, Ye XY, Balki M. Carbetocin at Cesarean delivery for labour arrest: a sequential allocation trial to determine the effective dose. Can J Anaesth 2015;62(8):866-74.
25. Su LL, Chong YS, Samuel M. Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2007;18(3):CD005457.
26. Jin B, Du Y, Zhang F, Zhang K, Wang L, Cui L. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29(3):400-7.
27. van Dongen PW, Verbruggen MM, de Groot AN, van Roosmalen J, Sporken JM, Schulz M. Ascending dose tolerance study of intramuscular carbetocin administered after normal vaginal birth. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;77(2):181-7.
28. Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. BJOG 2011;118: 1349-56.
29. de Groot AN, van Dongen PW, Vree TB, Hekster YA, van Roosmalen J. Ergot alkaloids. Current status and review of clinical pharmacology and therapeutic use compared with other oxytocics in obstetrics and gynaecology. Drugs 1998;56(4):523-35.
30. Kuczkowski KM. Myocardial ischemia induced by intramyometrial injection of methylergonovine maleate. Anesthesiology 2004;100(4):1043.
31. Crawford JS. Bronchospasm following ergometrine. Anaesthesia 1980;35(4):397-8.
32. Johnston D, Hughes D. Bronchospasm following ergometrine in a non-asthmatic patient. Int J Obstet Anesth 2013;22(3): 261-2.
33. McDonald S, Abbott JM, Higgins SP. Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD000201.
34. Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, Shakur H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2014,13;(2):CD003249.
35. Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. Am Fam Physician 2017;95(7): 442-9.
36. Bateman BT, Tsen LC, Liu J, Butwick AJ, Huybrechts KF. Patterns of second-line uterotonic use in a large sample of hospitalizations for childbirth in the United States: 2007-2011. Anesth Analg 2014;119(6):1344-9.