

© А. П. Момот¹, В. Б. Цхай²,
И. Н. Молчанова^{3,4}

ФАРМАКОТЕРАПИЯ МАССИВНЫХ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ГИСТЕРЭКТОМИИ

¹ Алтайский филиал Гематологического научного центра РАМН, Барнаул;

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск;

³ Алтайский государственный медицинский университет;

⁴ Краевая клиническая больница, Барнаул

УДК: 618.4/7-005.1-085

■ Проведена оценка клинической эффективности препарата rFVIIa (Новосвев) при массивных акушерских кровотечениях. Произведен расчет общей и средней кровопотери до и после ведения препарата, оценка гемостатической эффективности препарата, анализ лабораторных данных, включая показатели гемостаза. Применение rFVIIa позволило нам в 80,6% случаев сохранить матку при массивных послеродовых кровотечениях у женщин молодого репродуктивного возраста. Повышению гемостатического эффекта rFVIIa способствует своевременность его ведения (в первые два часа при кровопотере 1200–1600 мл) и адекватность дозировки — от 47 до 87,7 мкг/кг.

■ **Ключевые слова:** рекомбинантный фактор VIIa; rFVIIa; массивные акушерские кровотечения; послеродовое кровотечение.

Массивные акушерские кровотечения (МАК) осложняют в среднем 0,5–5,0% родов и служат основной причиной материнской смертности [5, 6]. Несмотря на то, что в развитых странах в последнее время отмечается снижение материнской смертности от послеродовых кровотечений, тем не менее, они остаются ведущей причиной материнской смертности в остальных частях света. В развитых странах материнская смертность от послеродовых массивных кровотечений занимает третье место после тромбоэмболии и гипертензии [5, 13].

Известно, что только 62–65% родов через естественные пути сопровождаются физиологической кровопотерей, а треть пациенток теряет от 500 мл до 1000 мл крови, а в 3–8% объем кровопотери превышает 1,5% от массы тела и считается массивным. Для акушерских кровотечений характерны внезапность и высокая темповая скорость кровопотери, что при сниженных адаптивных возможностях организма роженицы на фоне соматических заболеваний и патологии беременности способствует быстрому развитию нарушений гемостаза, явлений шока и полиорганной недостаточности [1, 2, 3, 8].

До недавнего времени при массивных акушерских кровотечениях, превышающих 30% ОЦК, гистерэктомия являлась операцией выбора, позволяющей спасти жизнь роженицы путем потери детородного органа [2, 4]. Вместе с тем, гистерэктомия представляет собой серьезное вмешательство с необратимыми последствиями, приводящими не только к потере репродуктивной функции матери, но и высокой частоте развития различных осложнений.

В рамках международных и национальных рекомендаций сформированы определенные показания для гистерэктомии, позволяющие радикально излечивать больных с определенными видами опухолей, тяжелым эндометриозом, перфорацией матки или маточными кровотечениями (матка Кювелера, истинное приращение плаценты), не поддающимися общепринятым хирургическим и консервативным методам органосберегающих вмешательств. К числу последних относятся, как известно, применение утеротоников, гемоконцентрированной терапии, внутриматочного гемостатического баллона, наложение компрессионных швов на матку, двустороннее лигирование внутренних подвздошных артерий, эмболизацию маточных сосудов и др.

В последнее десятилетие появились зарубежные [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13] и отечественные [1, 2, 3, 5, 6] публикации об успешном применении рекомбинантного фактора VIIa (rFVIIa) в комплексном лечении массивных акушерских кровотечений, прежде всего, обусловленных атонией матки.

Необходимо учесть, что данный препарат имеет официальные рекомендации к применению исключительно в группе гематологических заболеваний. Вне этих показаний любое использование считается «off-label» и ответственность за решение в использовании rFVIIa остается за лечащим врачом.

Имея возможность использования данного медикаментозного препарата врачи акушеры-гинекологи нуждаются в определении его эффективности и безопасности, а также рекомендациях по его применению. Несмотря на имеющийся положительный опыт применения rFVIIa в лечении МАК имеются лишь отдельные данные о его эффективности в зависимости от причины кровотечения, степени кровопотери, глубине дефектов в системе гемостаза у пациенток. Недостаточно информации и о целесообразности комбинированного применения rFVIIa с препаратами и компонентами плазмы крови, в т. ч. в период, следующий за остановкой кровотечения. Очевидно и то, что дальнейшее накопление и обобщение случаев использования rFVIIa в акушерской практике послужит базовой основой для регистрации соответствующих показаний к его применению в акушерстве.

В настоящей работе предпринято оригинальное клиническое исследование с целью сравнительной оценки эффективности использования препарата рекомбинантного фактора VIIa при МАК, в зависимости от причины кровотечения, объема кровопотери и динамики развития нарушений гемостаза.

Материалы и методы. В рамках проспективного исследования и динамического наблюдения были получены данные о 52 пациентках с МАК в возрасте от 18 до 40 лет. Учитывались данные заполнения стандартных протоколов, разработанных Международным экспертным советом по проведению исследования применения препарата rFVIIa при послеродовых кровотечениях. Средний срок гестации при родоразрешении у обследуемых пациенток был равен $35,5 \pm 2,9$ недель. Родоразрешение через естественные родовые пути было проведено у 22 пациенток (42,3%), оперативное — у 30 рожениц (57,7%). В большинстве случаев (23 или в 44,2%) кровотечение начиналось в раннем послеродовом периоде, во время беременности — у 14 женщин (26,9%), в родах — у 9 рожениц (17,3%), в позднем послеродовом периоде — 6 случаях (11,6%).

Пациенткам при неэффективности традиционной терапии угрожающего жизни кровотечения вводился rFVIIa в дозе от 47,0 до 87,7 мкг/кг массы тела, в среднем $72,1 \pm 5,1$ мкг/кг.

Принципиально то, что rFVIIa использовался лишь в качестве дополнения к классическим технологиям остановки кровотечений, включающим инфузионную и трансфузионную терапию, с использованием свежезамороженной плазмы, препаратов эритроцитов и тромбоцитов, ингибиторов протеаз,

утеротоников, а также хирургических методов гемостаза, что согласуется с мнением ряда экспертов.

Все больные были разделены на две основные группы. В первую из них (группа 1) вошла 31 женщина, rFVIIa которым был введен с целью остановки локального (маточного) кровотечения. Основным критерием эффективности использования гемостатического средства при этом считали сохранение матки как детородного органа. Во вторую группу была включены 21 пациентка, rFVIIa которым использовался в комплексной терапии системной кровоточивости, наблюдаемой при формировании акушерского ДВС-синдрома. В данной группе до введения препарата в 17 случаях (80,9%) после выполнения классического алгоритма остановки кровотечения с радикальным удалением послеродовой матки сохранялась системная кровоточивость, угрожающая жизни женщины. Ведущим критерием эффективности использования rFVII во второй группе рассматривалось сохранение жизни пациентки. Мы посчитали целесообразным при проведении анализа в данной группе больных дополнительно выделить две выборки. В первую из них (группа 2А) были включены случаи с системной кровоточивостью, характерной для ДВС-синдрома, но без проявлений полиорганной недостаточности ($n=14$). Во вторую группу (2В) вошли 7 пациенток с выраженным геморрагическим синдромом и явными признаками дисфункции жизненно важных органов.

Общему клиническому обследованию женщин сопутствовало измерение параметров кровопотери и исследование лабораторных показателей гемостаза.

Результаты и их обсуждение

Основными причинами кровотечений у женщин первой группы были атония матки и патологическая плацентация — *placenta previa*, *placenta increta* / *percreta* (по 25,8%). В группе больных с развитием ДВС-синдрома без проявлений полиорганной недостаточности (2А) доминирующей причиной кровотечения явился акушерский травматизм (42,9%). У женщин же с дисфункцией жизненно важных органов (группа 2В) клинические проявления ДВС-синдрома ассоциировались с тяжелой акушерской патологией, основу которой составила преэклампсия.

Анализ особенностей геморрагического синдрома в родах и послеродовом периоде выявил наибольшие темповую скорость кровопотери и ее объем у больных с системной кровоточивостью и другими клиническими проявлениями акушерского ДВС-синдрома (подгруппы 2А и 2В). В этих случаях имелся также более длительный период от начала кровотечения до принятия решения о применении rFVIIa. Так, в первой группе препарат вводился, по средним данным, спустя 73 мин, а при развитии полиорганной недостаточности лишь через 189 мин от начала геморрагического синдрома.

Применение rFVIIa приводило к быстро получаемому и выраженному гемостатическому эффекту, определенному нами в 42 случаях из 52 (80,8%) и лишь в 7 наблюдениях (13,5%) при продолжающемся кровотечении, было принято решение о повторном введении препарата. В зависимости от причин, фона и особенностей МАК выявлены значительные различия по эффективности примененной гемостатической терапии. У женщин с локальными маточными кровотечениями (группа 1), не было зарегистрировано ни одного случая летального исхода. При этом сохранение матки как детородного органа, было достигнуто в 80,6% случаев. Следует отметить, что причиной гистерэктомии у пациенток данной группы послужили наличие матки Кювелера (4 случая) и истинного вращающегося плаценты (2 случая).

Во второй группе, характеризующейся развитием акушерского ДВС-синдрома, показатели эффективности применения препарата rFVIIa были сравнительно ниже. Здесь были отмечены летальные исходы в 4 случаях из 21 (19%), что закономерно связывается с формированием тяжелой полиорганной недостаточности в период, предшествующий введению rFVIIa (группа 2В). Значительно чаще во второй группе наблюдались и неблагоприятные перинатальные исходы (8 случаев или 38,1%), а матка была сохранена лишь у 5 пролеченных женщин.

Объективным показателем эффективности купирования геморрагического синдрома служит снижение объемов кровопотери после инфузии rFVIIa. В наших случаях показатель остаточной, после введения rFVIIa, кровопотери был сравнительно низким в группах 1 и 2А (около 14% от объема исходной кровопотери), но значительно возрастал (в 3,1–3,7 раза) у больных с тяжелой органной дисфункцией.

Таким образом, оптимальная эффективность rFVIIa по всем рассмотренным критериям достигается при МАК в связи с локальными (маточными) кровотечениями, а также при системной кровоточивости, сопутствующей акушерскому ДВС-синдрому (в наших наблюдениях у 45 или у 86,5% больных). Сравнительно более низкий гемостатический эффект наблюдался нами при применении Нвосэвена на фоне полиорганной недостаточности, где даже повторные инфузии rFVIIa у 3 из 7 пациенток не привели к купированию кровотечения.

Были сопоставлены клинические проявления МАК и эффекты rFVIIa у обследованных женщин с изменениями в системе гемостаза, поскольку последние имеют непосредственное отношение к формированию геморрагического синдрома.

При исследовании базовых показателей коагулограммы у пациенток 1-й группы до развития МАК выявлены гипофибриногенемия (в сравнении с нормой для этого срока гестации) и повышение активности антитромбина. Можно предположить, что

эти изменения способны снизить степень физиологической гиперкоагуляции у беременных и могут явиться патологическим фоном для возникновения тяжелого геморрагического синдрома в родах. Манифестация атонического кровотечения ассоциировалась с тромбоцитопенией, гипокоагуляцией и продолжающимся снижением концентрации фибриногена.

В первые часы после инфузии rFVIIa прекращение или редукция кровотечения сопровождалась углублением тромбоцитопении и гипофибриногенемии, что закономерно, поскольку именно тромбоциты и фибриноген являют собой основу кровяного сгустка. Данные сдвиги определялись на фоне резкого укорочения протромбинового времени свертывания и снижения активности антитромбина. Все это в целом свидетельствует о системном, обусловленном rFVIIa, повышении прокоагулянтных свойств крови наряду со снижением ее антикоагулянтного потенциала, приводящим к остановке кровотечения.

Исследование гемостаза у женщин с акушерским ДВС-синдромом, выявило однонаправленные с первой группой, но более глубокие нарушения изучаемых показателей в период тяжелого кровотечения. Учитывая факт снижения активности антитромбина при МАК на фоне ДВС-синдрома и приема rFVIIa в среднем до 69,1%, можно видеть в этой группе больных более высокий риск формирования или усиления органной дисфункции, связанной с блокадой микроциркуляции. В таких случаях мы считаем целесообразным восстановление баланса про- и антикоагулянтных систем трансфузиями свежезамороженной плазмы и/или препарата антитромбина.

У женщин с акушерским ДВС-синдромом и МАК протромбиновое время на фоне применения rFVIIa как правило не укорачивалось, а в большинстве случаев удлинилось или оставалось на исходном уровне, в отличие от закономерного гиперкоагуляционного сдвига у женщин с источниковым (маточным) кровотечением. Следовательно, отсутствие укорочения в этом тесте в первые 2 часа после введения rFVIIa может послужить прогностическим признаком его низкой гемостатической активности и низкой результативности повторных инъекций препарата.

Заключение

Таким образом, препарат rFVIIa может быть отнесен к высокоэффективным гемостатическим средствам в лечении женщин с массивными акушерскими кровотечениями, которые не отвечают на стандартную гемостатическую терапию. Оптимальный кровоостанавливающий эффект был достигнут у женщин с атоническим маточным кровотечением. Применение у них данной технологии позволило избежать гистерэктомии в

большинстве случаев (80,6%), в сочетании с низкими перинатальными потерями и отсутствием летальных исходов. Сравнительно низкая гемостатическая эффективность была определена у пациенток, причиной МАК у которых явилась матка Кювелера и истинное приращение плаценты. С другой стороны в группе больных с острым акушерским ДВС-синдромом и МАК применение rFVIIa также было оправданным, хотя и сравнительно менее эффективным. Случаи неуспеха использования rFVIIa связываются с резистентностью, в силу разных причин, свертывающей системы крови к rFVIIa, а также наличием фоновой полиорганной недостаточности, которая привела в наших наблюдениях к неблагоприятному исходу у 4 из 7 беременных женщин.

Литература

1. Момот А. П., Молчанова И. Н., Цхай В. Б. Новые фармакологические возможности купирования массивных акушерских кровотечений // Гематология и трансфузиология. — 2010. — № 1. — С. 3–10.
2. Момот А. П., Молчанова И. Н., Цхай В. Б. Фармакотерапия массивных акушерских кровотечений // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 4. — С. 3–10.
3. Опыт применения препарата Новосэвен в терапии терминальных кровотечений / Баркаган З. С. [и др.] // Омский научный вестник. — 2005. — Т. 30, № 1. — С. 86–87.
4. Первый опыт применения рекомбинантного фактора rFVIIa (Новосэвен) в комплексной терапии массивных послеродовых кровотечений в г. Красноярске / Цхай В. Б. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. — № 6. — С. 65–69.
5. Серов В. Н. Пути снижения материнской смертности в Российской Федерации // Журнал РОАГ. — 2008. — № 3. — С. 3–5.
6. Федорова Т. А., Стрельникова Е. В., Рогачевский О. В. Анализ многоцентрового применения рекомбинантного коагуляционного фактора VII (Новосэвен) в лечении массивных акушерских кровотечений // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 4 — С. 48–52.
7. Ahonen J., Jokela K., Korttila K. An open non-randomized study of recombinant activated factor VII in major postpartum haemorrhage // Acta Anaest. Scand. — 2007. — Vol. 51. — P. 929–936.
8. Failure of recombinant factor VIIa to correct the coagulopathy in a case of severe postpartum hemorrhage / Lewis N. [et al.] // Transfusion. — 2009. — Vol. 49. — P. 689–695.
9. Nohira T., Osakabe Y., Suda S. Successful management by recombinant activated factor VII in a case of disseminated intravascular coagulopathy caused by obstetric hemorrhage // J. Obst. Gyn. Res. — 2008. — Vol. 34. — 623–630.
10. Recombinant factor VIIa in the management of postpartum bleeds: an audit of clinical use / Szczuk S. [et al.] // Acta Obst. Gynec. Scand. — 2006. — Vol. 85. — P. 1239–1247.
11. Successful treatment of severe retro-peritoneal bleeding with recombinant factor VIIa in women with placenta percreta invading into the left broad ligament: Unusual repeated antepartum intra-abdominal bleeding / Seoud M. [et al.] // J. Obst. Gyn. Res. — 2010. — Vol. 36. — P. 183–186.
12. The use of recombinant factor VIIa in severe postpartum hemorrhage / Segal S. [et al.] // Acta Obst. Gynec. Scand. — 2004. — Vol. 83. — P. 771–772.
13. Use of recombinant activated factor VII for massive postpartum hemorrhage / Hossain N. [et al.] // Acta Obst. Gynec. Scand. — 2007. — Vol. 86. — P. 1200–1206.

MEDICAL TRIATMENT MASSIVE OBSTETRICS BLEEDINGS AS AN ALTERNATIVE FOR GI

Momot A. P., Tshay V. B., Molchanova I. V.

■ **Summary:** Estimation of clinical efficiency of medicine rFVIIa is leaded (Novoseven) at massive obstetrics bleedings. Calculation of general and average hemorrhage is made to and after conducting of medicine, estimation haemostatic efficiency of preparation, analysis of laboratory given, including haemostatic profiles. Application of rFVIIa lets us keep womb at massive postpartum hemorrhages with women of young childbearing age in 80,6% cases. Timeliness of it promotes to increase haemostatic effect of rFVIIa conducting (in first two hours at hemorrhage 1200–1600 ml) and adequacy of dosage — within 47–87,7 mkg/kg.

■ **Key words:** recombinant factor VIIa; rFVIIa; massive obstetrics bleedings; postpartum hemorrhage.

■ Адреса авторов для переписки

Цхай Виталий Борисович — д. м. н., проф., зав. каф. перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, дом 1.
E-mail: tchai@yandex.ru.

Момот Андрей Павлович — д. м. н., проф. директор Алтайского филиала Гематологического научного центра РАМН.
656050, г. Барнаул, ул. Малахова 51.
E-mail: xyzan@yandex.ru.

Молчанова Ирина Николаевна — к. м. н., доц. каф. акушерства и гинекологии, Алтайский государственный медицинский университет.
656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.

Tskhai Vitaly Borisovich — prof., Head. Department. Perinatology, Obstetrics and Gynecology Medical Faculty Krasnoyarsk state medical university named after prof. V. F. Voino-Yasenetskij.
Krasnoyarsk, ul. Partizan Zheleznyaka, Building 1.
E-mail: tchai@yandex.ru.

Momot Andrei Pavlovich — prof. - Director of the Altai branch of Hematology Research Center.
656050, Barnaul, ul. Malahova, 51.
E-mail: xyzan@yandex.ru.

Molchanova Irina Nikolaevna — PhD, Assoc. Department. Obstetrics and Gynecology, the Altaysky State Medical University.
656038, Barnaul, ul. Lenina, 40.