



Л.И. МАЛЬЦЕВА, Т.П. ЗЕФИРОВА, И.В. АБДУЛЛИНА
Казанская государственная медицинская академия

615.015.4:618.14-005

Значение препаратов антифибринолитического действия в профилактике акушерских кровотечений

Мальцева Лариса Ивановна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1
420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 51, тел.: (843) 236-46-41

Авторы статьи представили данные литературы по состоянию гемостаза при беременности и профилактике акушерских кровотечений. В качестве средства, контролирующего фибринолитическую активность, авторы использовали препарат «Транексам». Наблюдения показали, что данное средство является эффективным способом ограничения интра- и постнатальной кровопотери.

Ключевые слова: беременность, кровотечение, «Транексам».

L.I. MALTSEVA, T.P. ZEFIROVA, I.V. ABDULLINA
Kazan State Medical Academy

The significance of drugs of antifibrinolytic action in the prevention of obstetric hemorrhage

The authors presented the data of the literature as hemostasis in pregnancy and prevention of obstetric hemorrhage. As a means of controlling fibrinolytic activity, the authors used «Tranexam». Observations showed that the drug is an effective way of limiting intra-and postnatal bleeding.

Keywords: pregnancy, bleeding, «Tranexam».

Приоритетной задачей современного акушерства является охрана здоровья матери и внутриутробного плода. Особое значение в этой связи имеет предупреждение опасных жизнеугрожающих осложнений беременности и родов, среди которых акушерские кровотечения занимают одно из ведущих мест. Частота кровотечений в среднем составляет 2-3% по отношению к общему числу родов и в последнее десятилетие имеет некоторую тенденцию к снижению. Однако при этом процент массивных кровопотерь не уменьшается, и именно они во многом определяют структуру материнской смертности, фигурируя в качестве основной ее причины в 20-25%, как конкурирующая причина — в 42%, как фоновая патология — в 78% [1, 2, 3].

Наибольшее число акушерских кровотечений приходится на долю кровопотерь в последовом и раннем послеродовом периоде, они составляют более 80% от общего числа. Причины их носят различный характер — нарушение отделения и выделения последа, травмы мягких тканей матери, гипотония матки. На современном этапе развития науки становится все более очевидным, что наряду с традиционными причинами, значительную

роль в генезе кровотечений играют нарушения в системе гемостаза, причем это касается не только массивных кровотечений, но и патологических кровопотерь умеренного объема.

О том, насколько важно качество тромбообразования на плацентарной площадке, свидетельствуют кардинальные адаптационные изменения, которые претерпевает система гемостаза на этапах беременности и в родах. Их целью является достижение состояния структурной и хронометрической гиперкоагуляции, способной в максимально короткие сроки обеспечить остановку кровотечения из маточно-плацентарных артерий [4, 5, 6].

Адаптация системы гемостаза во время беременности, направленная на повышение коагуляционного потенциала, носит системный характер и затрагивает все звенья гемостатического баланса. Изменение первичного (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза заключается в увеличении абсолютного количества тромбоцитов (при этом в связи с гемодилюцией их относительная концентрация может незначительно снизиться), росте функциональной активности пластинок (повышении адгезивности и агрегации, способности к активации и дегрануляции). Дина-



мика параметров плазменного (вторичного) гемостаза связана прежде всего с увеличением содержания фибриногена, количество которого в организме вырастает более чем в 2-3 раза. Также в среднем на 100-200% растет концентрация и активность большинства других плазменных факторов.

Противосвертывающая (антикоагулянтная) система, представленная комплексом антитромбина — гепарин, характеризуется незначительным снижением синтеза АТ111 с одновременным повышением его активности. Подобная комбинация позволяет эффективно контролировать коагуляционный каскад, но может демонстрировать свою несостоятельность в условиях избыточной коагуляции на фоне различной патологии, как акушерской, так и экстрагенитальной.

В целом несмотря на очевидную активацию гемостаза беременных, тромбофилия у них остается лишь потенциальной и не сопровождается ни тромбогенезом, ни нарушением реологических свойств крови.

Для остановки послеродового кровотечения наряду с системными событиями огромное значение имеют и местные процессы, реализующиеся непосредственно в зоне повреждения эпителиального покрова матки — на плацентарной площадке. При отделении плаценты коагуляция наиболее высока именно здесь. Плацента и децидуальная ткань содержат избыток тромбопластических веществ (тканевых факторов), создающих оптимальные условия для локального тромбообразования. Свертывание крови, вытекающей из матки во время отхождения последа, наступает в 10 раз быстрее, чем крови, взятой одновременно из пальца. Ретроплацентарная кровь свертывается в 12 раз быстрее, чем капиллярная кровь, взятая из пальца.

В процессе обеспечения надежности и долговечности фибриновых сгустков важную роль играет фибринолитическая система. Фибринолиз отражает сложную реакцию между компонентами плазминовой системы организма (плазминогена, плазмина, активаторов и ингибиторов проферментов фибринолиза) и фибрином. В целях предупреждения отсроченных кровотечений, которые возможны на этапах репарации тканей плацентарной площадки, активность этого звена гемостатического баланса у беременных глубоко угнетена. Известно, что в подавлении фибринолитической активности принимает участие прогестерон, который способствует увеличению концентрации ингибиторов фибринолиза. Однако основным источником ингибиторов активаторов протеаз является плацента. Концентрация PAI 1 (ингибитора активаторов плазминогена) в ее ткани превышает плазменный уровень в 11 раз, PAI 2 — соответственно в 260 раз [7, 8, 9, 10].

Угнетение фибринолитической активности во время беременности имеет глубокий физиологический смысл. Это связано с тем, что ткани матки (эндометрий, миометрий), а также периметрий у небеременной женщины отличаются высокой плазминогенактивирующей способностью и существенно превосходят в этом другие ткани с аналогичными свойствами (надпочечников, лимфатических желез, предстательной железы, легкого, аорты, почки). Целесообразность активации фибринолиза в полости матки (как во время менструации, так и в I фазе цикла) неоспорима с точки зрения предотвращения образования тромбов и развития внутриматочной адгезии. Этот процесс стимулируется эстрогенами. Установлено, что чрезмерной активацией локальной фибринолитической активности сопровождаются разнообразные патологические состояния полового аппарата (воспалительные заболевания верхних отделов половых путей, маточные кровотечения различного генеза, дисгормональные состояния, миома матки, эндометриоз). Таким образом, матка склонна отвечать протеолитическими событиями в ответ на самые различные раздражители, и в этой связи подавление фибринолитической активности на этапах гестации — необходи-

мая протективная мера. Однако существует ряд ситуаций, когда в силу различных причин фибринолитическое звено гемостаза у беременных и родильниц демонстрирует не угнетение, а повышенную активность. В этих случаях неизбежна клиническая реализация в виде кровотечений, которые носят, безусловно, коагулопатический характер и требуют соответствующей специфической терапии.

Необходимо учитывать, что активация фибринолитической активности может носить как системный, так и местный характер [11, 12, 13].

Системная активация фибринолиза наблюдается при остром и молниеносном ДВС-синдроме (при массивных кровотечениях, тяжелом гестозе, эклампсии, преждевременной отслойке плаценты, септических состояниях, эмболии околоплодными водами, катастрофической форме АФЛ-синдрома, а также при наличии в матке мертвого плода).

Значительно чаще формируется локальная активация фибринолиза. Она имеет место при хроническом ДВС-синдроме (гестоз, аутоиммунные процессы, инфекционная патология), внутриматочной инфекции во время беременности или в родах, гипотонии матки. В зону риска попадают пациентки с воспалительными процессами эндо- и миометрия в анамнезе, гормональными нарушениями до беременности, эндометриозом, миомой матки, аномальными маточными кровотечениями до беременности, врожденными и приобретенными нарушениями гемостаза коагулопатического характера.

Женщины, имеющие перечисленные отягощения, традиционно относятся к группе риска по кровотечениям в послеродовом периоде. Но обычно подразумевается угроза гипотонии матки. Однако данный контингент нуждается в первую очередь в мероприятиях, направленных на профилактику кровопотери, связанных с повышенной фибринолитической активностью. Для этих целей целесообразно использовать препараты, обладающие свойствами ингибиторов протеаз, то есть антифибринолитические средства, чья безопасность и эффективность подтверждена данными доказательной медицины. В частности, в систематическом обзоре ассоциации Кохрана (2007) по результатам 211 рандомизированных контролируемых исследований (20 781 участник) показано: ингибиторы фибринолиза значительно уменьшают объем кровопотери и потребность в трансфузиях, их использование не сопровождается повышением частоты тромботических осложнений и летальных исходов.

В качестве средства, профессионально контролирующего фибринолитическую активность, выступает транексамовая кислота («Транексам») — синтетическая аминокислота, конкурентный ингибитор плазминогена. По механизму действия транексамовая кислота подобна ϵ -аминокапроновой кислоте, но превосходит ее по эффективности в 10-20 раз [7, 12]. Транексамовая кислота блокирует лизин-связывающие сайты в плазминогене, в результате чего последний не может связываться с фибрином и оказывать свое литическое действие.

Особенностью «Транексама» в отличие от других гемостатических средств является низкий риск тромботических осложнений. Еще в 60-х годах прошлого столетия исследования, проведенные в Скандинавии, показали, что за период свыше 19 лет на примере 238 000 женщин не отмечено повышения частоты тромботических осложнений по сравнению с обычным уровнем среди пациенток того же возраста. Очень важно, что подавление «Транексамом» образования кининов и других активных пептидов оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие [7].

Эффективность «Транексама» напрямую связана с выбором адекватной дозы препарата. Достаточная для профилактических целей концентрация транексамовой кислоты в плазме составляет 30-50 мкг/мл. Для получения данной концентрации препарата



рекомендуется придерживаться определенных схем его назначения. В частности, профилактику послеродовых кровотечений предлагается осуществлять по следующему протоколу:

- В начале I периода родов — от 750 мг per os (до 20-25 мг/кг). Затем каждые 4 часа по 500 мг. Суммарная доза — до 2 г.

- В группе высокого риска — 500 мг в/в капельно в начале I периода родов (перед операцией), затем per os по 500 мг каждые 4 часа.

Использование более низких доз нецелесообразно с точки зрения фармакодинамики, неэффективно клинически и, по сути, дискредитирует метод.

Нами проведено клиническое испытание оценки эффективности препарата «Транексам» для специфической профилактики кровотечений у женщин в раннем послеродовом периоде. В исследование вошли 236 беременных в возрасте от 19 до 42 лет, имеющих один или несколько факторов риска по кровотечению:

- третьи и более роды,
- гестоз,
- аутоиммунные процессы,
- крупный плод, многоводие, многоплодие,
- инфекционная патология во время беременности (признаки внутриматочной инфекции, рецидивирующие инфекции нижних отделов половых путей, инфекции мочевых путей),
- аномалии родовой деятельности,
- клинические и анамнестические маркеры коагулопатий, состояние изокоагуляции,
- воспалительные заболевания верхних отделов половых путей в анамнезе, в том числе после родов и абортот,
- абортот и выкидыши в анамнезе,
- маточные кровотечения различного генеза, в том числе после родов и абортот,
- миома матки.

Исследование носило одинарный слепой плацебоконтролируемый характер. Путем рандомизации со стратификацией по паритету пациентки были разделены на 2 группы: 1-ю — основную (121 женщина) и 2-ю — группу сравнения (115 женщин). Всем женщинам 1-й группы в первом периоде родов или перед операцией кесарева сечения осуществлялась специфическая профилактика кровотечения «Транексамом» по вышеуказанным схемам. Показанием для внутривенного введения препарата явилось наличие 3 и более факторов риска, а также родоразрешение путем кесарева сечения (планового или в экстренном порядке). Таких пациенток было 36 (29,8%). Во 2-й группе во время родов женщины получали плацебо, в том числе и те, кто имел высокий риск кровотечения (32 роженицы — 27,8%). Профилактика гипотонического кровотечения выполнялась всем женщинам обеих групп общепринятыми способами с помощью утеротонических препаратов. Объем кровопотери в родах определялся у каждой пациентки гравиметрическим методом. Оценивалась частота патологических кровопотерь.

Результаты исследования показали, что женщины 1-й группы, роды у которых произошли естественным путем, имели среднюю кровопотерю $201,5 \pm 25,3$ мл. Важно, что этот показатель не продемонстрировал существенных отличий даже у тех пациенток, риск кровотечения у которых был оценен как высокий. Количество потерянной крови у них равнялось в среднем $237,6 \pm 40,8$ мл, против $192,3 \pm 28,6$ мл у остальных в этой группе (без учета рожавших оперативным путем), $p=0,06$. У 22 женщин (18,2%) произведено родоразрешение путем кесарева сечения в плановом или экстренном порядке по показаниям со стороны матери или плода. Средняя интраоперационная кровопотеря равнялась $480,2 \pm 62,3$ мл. Кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом периоде возникло у 4 рожениц 1-й группы (3,3%), что по частоте соответствует среднепопуляционному

показателю. В 2 наблюдениях оно носило гипотонический характер, о чем можно было судить по клиническим симптомам и быстрому и стабильному эффекту от утеротонических средств. В одном случае кровотечение было связано с задержкой частей последа в полости матки, еще в одном — с травмой мягких тканей родовых путей у женщины. Средняя кровопотеря составила $548,3 \pm 76,6$ мл. Во всех случаях состояние женщин не нарушалось, признаков страдания гемодинамики не было, стандартная терапия по остановке кровотечения и восполнению ОЦК была эффективной.

Во 2-й группе, пациентки которой получали плацебо, средняя величина кровопотери при консервативном родоразрешении равнялась $339,2 \pm 40,1$ мл, что было в 1,68 раза выше, чем в 1-й группе ($p=0,02$). При этом у женщин, имевших по совокупности признаков высокий риск кровотечения, средняя потеря крови составила $376,6 \pm 32,5$ мл, значимо превысив данный показатель у рожениц с меньшей степенью риска (соответственно $302,2 \pm 25,1$ мл, $p=0,04$). Отличался в сравнении с 1-й группой и объем кровопотери во время кесарева сечения, он составил $610,6 \pm 50,4$ мл и был в 1,3 раза выше, чем у женщин, получавших в качестве профилактического мероприятия «Транексам» внутривенно ($p=0,05$). Кровотечение осложнило течение послеродового и послеродового периода у 8 женщин (6,9%). Этот показатель в 2 раза выше, чем в 1-й группе, однако для подтверждения статистической значимости различий и преодоления ошибки 2 типа требуется увеличить выборку. Значительный процент кровотечений, развившихся у женщин, получавших профилактику утеротоническими препаратами, косвенно свидетельствует о роли иных, не связанных с гипотонией матки, причинах кровоточивости, и в первую очередь имеется в виду возможность нарушений локального гемостаза с активацией протеолитической активности, столь характерной для тканей эндо- и миометрия.

Таким образом, необходимо учитывать особенности физиологических механизмов адаптации фибринолитической системы у беременных женщин, а также значение нарушений этих механизмов в генезе акушерских кровотечений. Специфическая профилактика препаратом антифибринолитического действия — «Транексамом», является эффективным способом ограничения интра- и постнатальной кровопотери, а накопленный опыт позволяет отнести данное средство к препаратам первого выбора для профилактики акушерских кровотечений и рекомендовать его для широкого использования в практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киклер Т. Общие принципы лечения кровотечений. Бескровная хирургия на пороге XXI века — современный взгляд на трансфузионную терапию 19.04.1999.
2. Lanir N. et al. Best Pract Res Clin Haematol-2003 -16(2),183-95.
3. Tengborn L. Treatment of Hemophilia 2007; 42: 15.
4. Coolman M. et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006; 128(1-2): 22-8.
5. Deitcher S., Gardner J. Clinics in Liver Disease 2007; 3: 1: 83-96.
6. O'Riordan M.N. et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003; 7(3): 385-96.
7. Тингборн Л. Ингибиторы фибринолиза при лечении геморрагических расстройств. Лечение гемофилии 200; 42.
8. Шевченко Ю.Л. и др. Кровесберегающий эффект транексамовой кислоты. Фармотека 2008; 16: 17-25.
9. Demers C. et al. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006; 95: 1: 75-87.
10. Mackman N. Thromb Vasc Biol. 2004; 24(6): 1015-22.
11. Soma H. The significance of fibrinolysis in abortion. J Tokyo Med Coll 1970; 28: 343-50.
12. Svanberg L., Astedt B., Nilsson I.M. Abruptio placentae - treatment with the fibrinolyticinhibitor tranexamic acid. Acta Obstet Gynecol Scand 1980; 59: 127-30.
13. Uszyński M. et al. Gynecol Obstet Invest. 2001; 52(3): 189-93.