

Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии,
отделение терапии и профилактики невынашивания
беременности



Транексам в лечении кровотечений, связанных с беременностью и родами

Тетруашвили Н.К., руководитель отделения

Транексам. Показания к применению в акушерстве

- Беременность* ■ Угроза прерывания беременности на ранних сроках (отслойки хориона, гематомы)
- Низкое расположение плаценты и кровотечения в первом и втором триместрах беременности
 - Беременность при пороках развития матки (двойная и двурогая матка, внутриматочная перегородка - кровотечения в первом и втором триместрах беременности)
 - Заоболочечные гематомы во втором триместре беременности
 - Краевая отслойка нормально расположенной плаценты во втором триместре беременности



Причины кровотечений во время беременности

Vaginal bleeding in the first trimester may result from a spontaneous abortion (miscarriage)

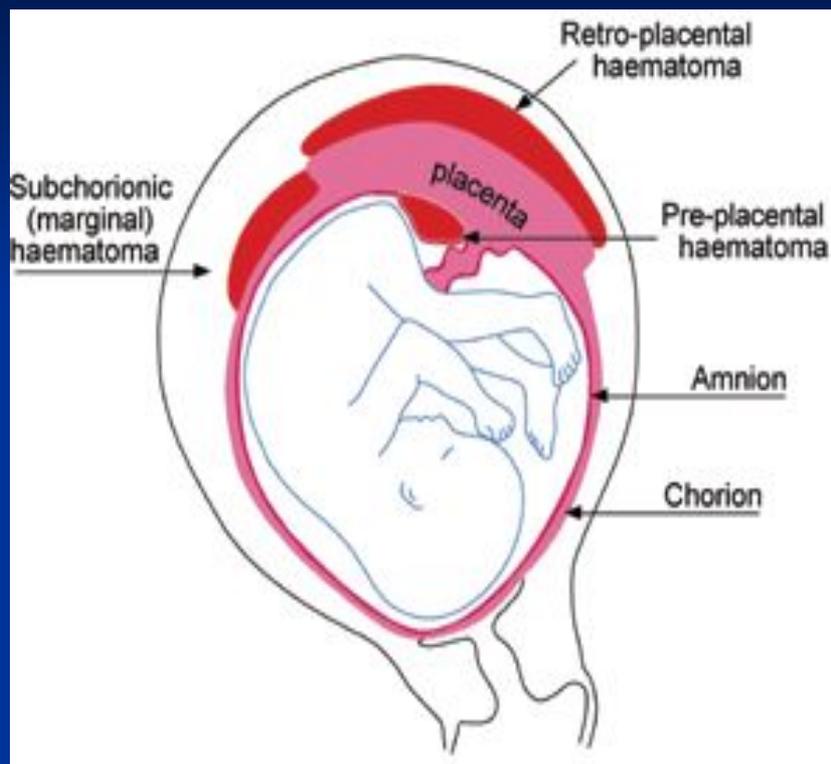
Vaginal bleeding in the second or third trimester may indicate an abnormal location of the placenta



ADAM.

- I триместр – самая частая причина угрожающий и начавшийся выкидыш
- II, III триместры – отслойки низкорасположенной, предлежащей и нормально расположенной плаценты

Внутриматочные гематомы



- Ретроплацентарные
- Субхориальные
- Преплацентарные
- Заоболочечные

На примере изучения 19 000 плацент установлено, что частота массивных субхориальных гематом составила 1 на 2 000, неблагоприятный исход для плода от 25 до 50%.

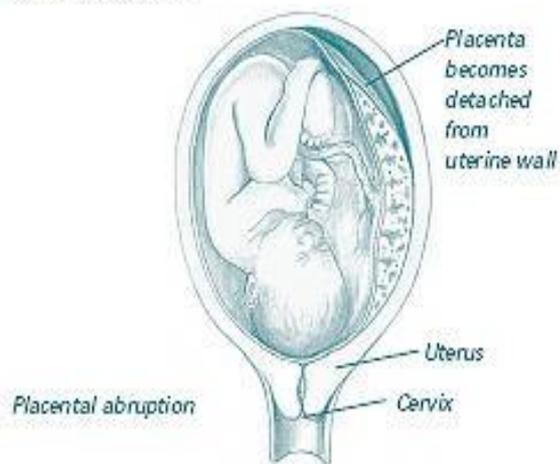
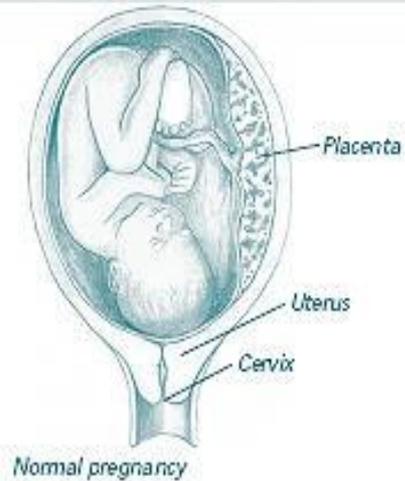
Вопрос: лечить или не лечить?



Мнение 1: кровотечение в первом триместре беременности – признак начавшегося выкидыша, фактор «естественного отбора», не требует терапии, исходы беременностей достоверно не отличаются при наличии и отсутствии кровяных выделений вначале беременности



Мнение 2: Образование субхориальных гематом в первом триместре – маркер неблагоприятного исхода в фето – плацентарной системе, необходимо обследование и лечение



- Были проанализированы исходы беременностей у 187 женщин с образованием гематом в первом триместре беременности и 6488 женщин, у которых гематомы по УЗИ не определялись.
- Установлено, что у женщин с гематомами в первом триместре беременности достоверно выше процент преэклампсии, преждевременных родов, ЗРП, отслойки плаценты во II и III триместрах беременности, кесарева сечения в экстренном порядке.

Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy – 2005 - Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski R, Gardó S.

Нарушение инвазии трофобласта

*Ранние потери
беременности*

*Аntenатальная
гибель плода*



Преэклампсия

*Аномалии
расположения и
прикрепления
плаценты*

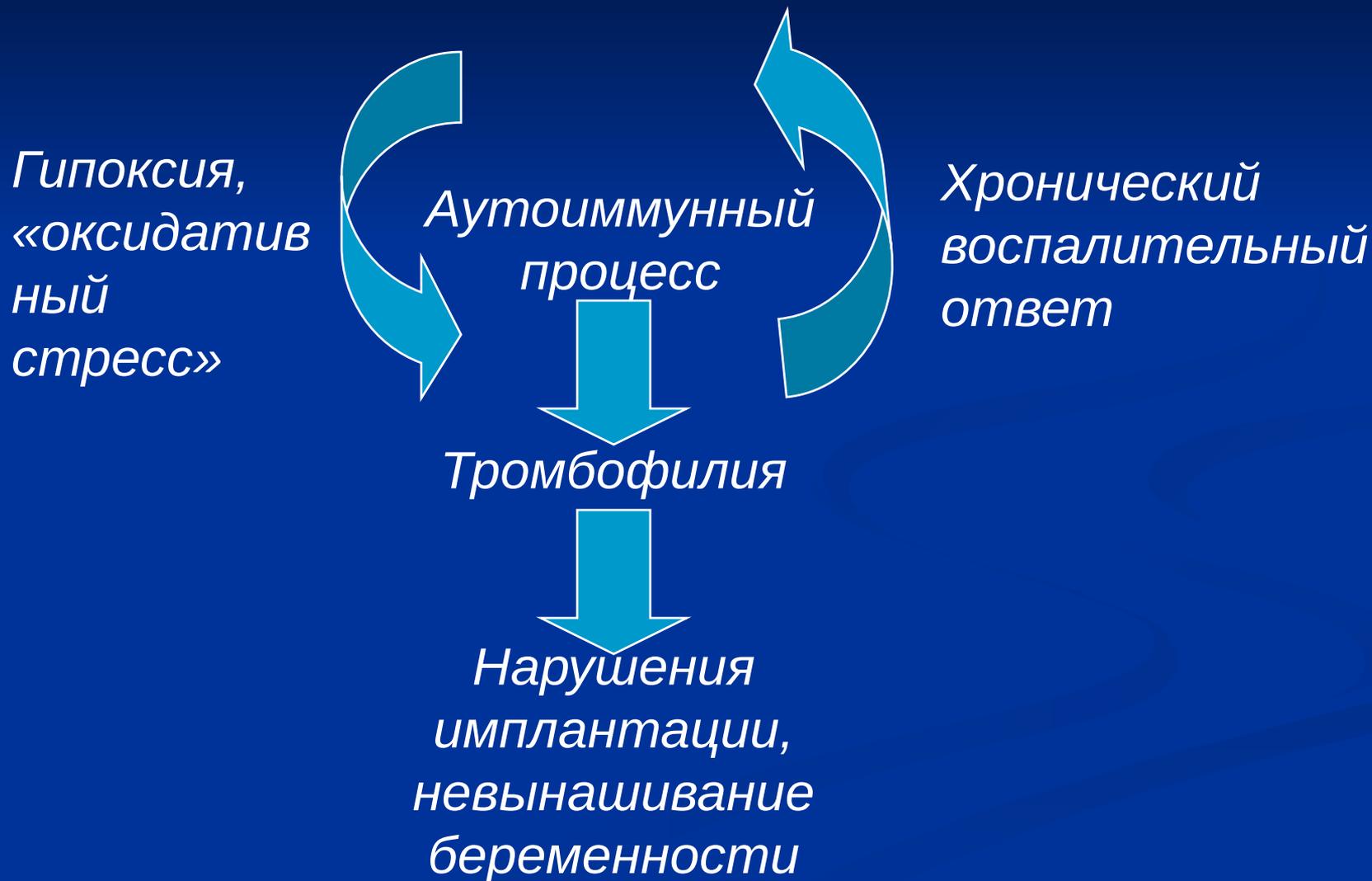
*Плацентарная
недостаточность, ЗРП*

I триместр – истоки проблем беременности



- **Тромбофилия (аутоиммунная – АФС и врожденная)**
- **Инфекционно – воспалительный фактор**
- **Анатомические проблемы**
- **Иммунологические нарушения (ауто – и аллоиммунные)**
- **Гормональный дисбаланс**
- **Нарушение процессов формирования плодного яйца (хромосомные, генные проблемы или «поломки» de novo)**

Взаимосвязь воспалительных и аутоиммунных факторов



Кровяные выделения в I триместре беременности

**Исключить
внематочную
беременность**

**Угроза прерывания
беременности
(отслойка хориона,
ретрохориальная
гематома)**

**Заоболочечные гематомы
(в конце I триместра
беременности)**

**Низкое расположение
формирующейся
плаценты**

**Анатомический фактор
–
децидуальная реакция
при двурогой и двойной
матке**

**При многоплодной
беременности –
самопроизвольная редукция
1 эмбриона**

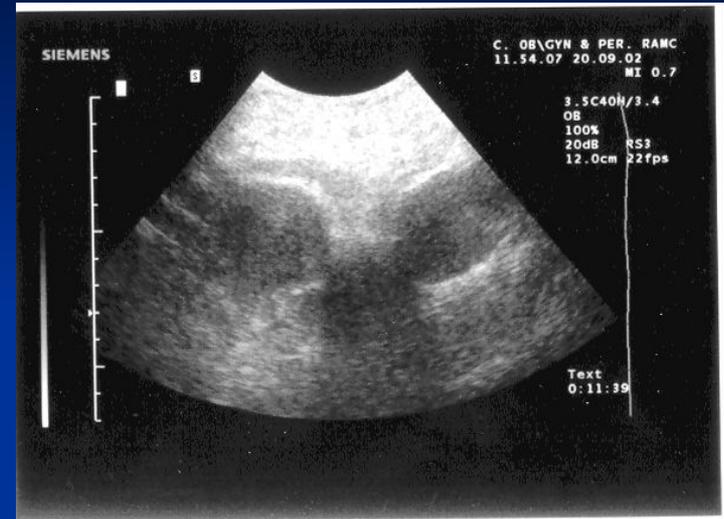
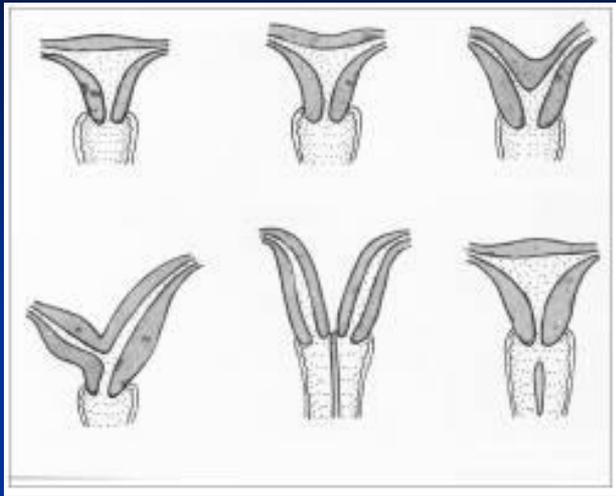
Независимо от причин, вызвавших угрозу прерывания беременности – симптоматическая терапия

- **Спазмолитики** (дротаверин (но-шпа) в/м, в таблетках, папаверин ректально)
- Гемостатическая терапия (транексам, Са D3)
- **Препараты магния** – магне В6
- Гормональная терапия гестагенами (дидрогестерон)

Заоболочечная гематома

- Наиболее вероятен инфекционно – воспалительный фактор
- I этап – симптоматическое лечение + обследование
- Коррекция выявленных нарушений
- Противовоспалительная терапия
- Системная энзимотерапия

Анатомический фактор



- *Кровотечение может быть очень обильным*
- *Возможно интактное состояние беременного рога матки (децидуальная реакция пустующего рога) или сочетание децидуальной реакции с отслойкой плодного яйца беременного рога*

Анатомический фактор

- Консервативная тактика – постельный режим, спазмолитики, гемостатики (транексам), магний, гормональная поддержка (дюфастон)
- Коррекция сопутствующих нарушений при их выявлении

Самопроизвольная редукция эмбриона при многоплодной беременности

- Иногда протекает бессимптомно
- При появлении признаков угрозы прерывания беременности – спазмолитическая, гемостатическая терапия
- Коррекция сопутствующих нарушений
- При редукции на сроках 10 недель и более – решить вопрос о целесообразности назначения антибактериальной терапии

В зоне отслойки и гематомы

- Участки гипоперфузии
- Отложение фибрина
- Процессы фибринолиза
- Участки тромбоза
- Инфаркты плаценты
- Васкулиты

Следовательно: терапия не должна усугублять ишемические изменения в то же время способствуя остановке кровотечения. Идеально: + противовоспалительный, антицитокиновый эффект.

Препараты выбора: антифибринолитики.

- Быстро и эффективно останавливает кровотечение
- Эффективен при пероральном приёме
- Не повышает риск тромбоза

Формы выпуска:

Таблетки по 250 мг

Дозы:

По 250 - 500 мг

3 раза в день

Ампулы

по 250 мг в 5 мл



Транексам (дозы, продолжительность лечения)

- Суточная доза таблетированного препарата составляет от 750 до 1500 мг, средняя продолжительность курса лечения 5-7 дней.
- При продолжительности курса 5-7 дней может использоваться в комбинации с другими гемостатиками, влияющими на сосудисто – тромбоцитарное звено системы гемостаза.

Применение транексама в первом и втором триместрах беременности

- Преимущественно перорально в суточной дозе 1500 мг в течение 3 дней, далее 750 мг до 7 дней
- При выраженном кровотечении (анатомический фактор, заоболочечные гематомы) лечение начинают с внутривенного капельного введения в дозе 500 мг – 1 г в сутки (на 2 введения) с последующим переходом на пероральный прием (step down therapy)

Во втором – третьем триместрах беременности

- Лечение начинать с внутривенного введения транексама (суточная доза до 1 г)
- Обязательной является токолитическая терапия (препараты выбора – нифедипин, индометацин)
- Необходимо убедиться в отсутствии подтекания околоплодных вод (динамическое УЗИ наблюдение)
- Провести профилактику дистресс синдрома плода (с 26 до 34 недели беременности)
- Так как одним из ведущих является инфекционно – воспалительный фактор провести обследование и при необходимости антибактериальную терапию.
- Своевременное решение вопроса о сроках родоразрешения.

Безопасность транексамовой кислоты по данным FDA

- Категория В
- Исследования на экспериментальных животных (мышьях, крысах, кроликах) не продемонстрировали нарушений способностей к зачатию или неблагоприятных воздействий на плод при использовании транексамовой кислоты.
- Применение во время беременности рекомендуется строго по показаниям, так как исследования на животных не всегда могут быть полностью отнесены к людям.

Остановка кровотечения транексамом (120 женщин с начавшимся выкидышем)

- Достоверно снижается продолжительность кровяных выделений $2,1 \pm 0,2$ дней по сравнению с $5,6 \pm 0,3$ в группе получавших этамзилат натрия ($p < 0,01$)
- Достоверно снижается длительность стационарного лечения - $6,7 \pm 0,2$ и $13,6 \pm 1,2$ койко дней соответственно ($p < 0,01$).
- Организация и рассасывание гематом в полости матки происходит в более короткие сроки – $33,3 \pm 8,6\%$ женщин основной группы и $20,7 \pm 7,5\%$ женщин в группе сравнения. Полное отсутствие гематом отмечено в основной группе за 2 недели, в группе сравнения за 3,5 недели.
- При анализе показателей гемостаза у женщин, получавших терапию транексамом, не отмечено достоверных изменений в показателях гемостаза (на системном уровне) до и после лечения.

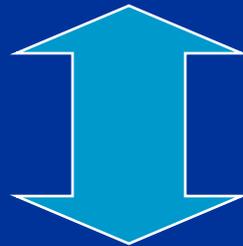
**Риск кровотечения существует в
каждом периоде жизни женщины**

**■ ВАЖЕН БАЛАНС ФАКТОРОВ
СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**



Система гемостаза

- Сосудисто – тромбоцитарное звено («первая линия» остановки кровотечения)
- Коагуляционный (плазменный) гемостаз



- Естественные антикоагулянты (антитромбин-III, протеины C, S, тромбомодулин и др.)
- Фибринолиз (система плазминоген - плазмин)

I этап – сосудисто- тромбоцитарный гемостаз

- Повреждение коллагена, высвобождение медиаторов воспаления, кальция
- Вазоконстрикция
- Адгезия тромбоцитов
- Агрегация тромбоцитов
- Образование первичного сгустка
- Ретракция сгустка

XII → XII a

XI → XI a

IX → IX a

VIII → VIII a

X

II этап – коагуляционный

гемостаз (начинается почти
одновременно с I этапом)

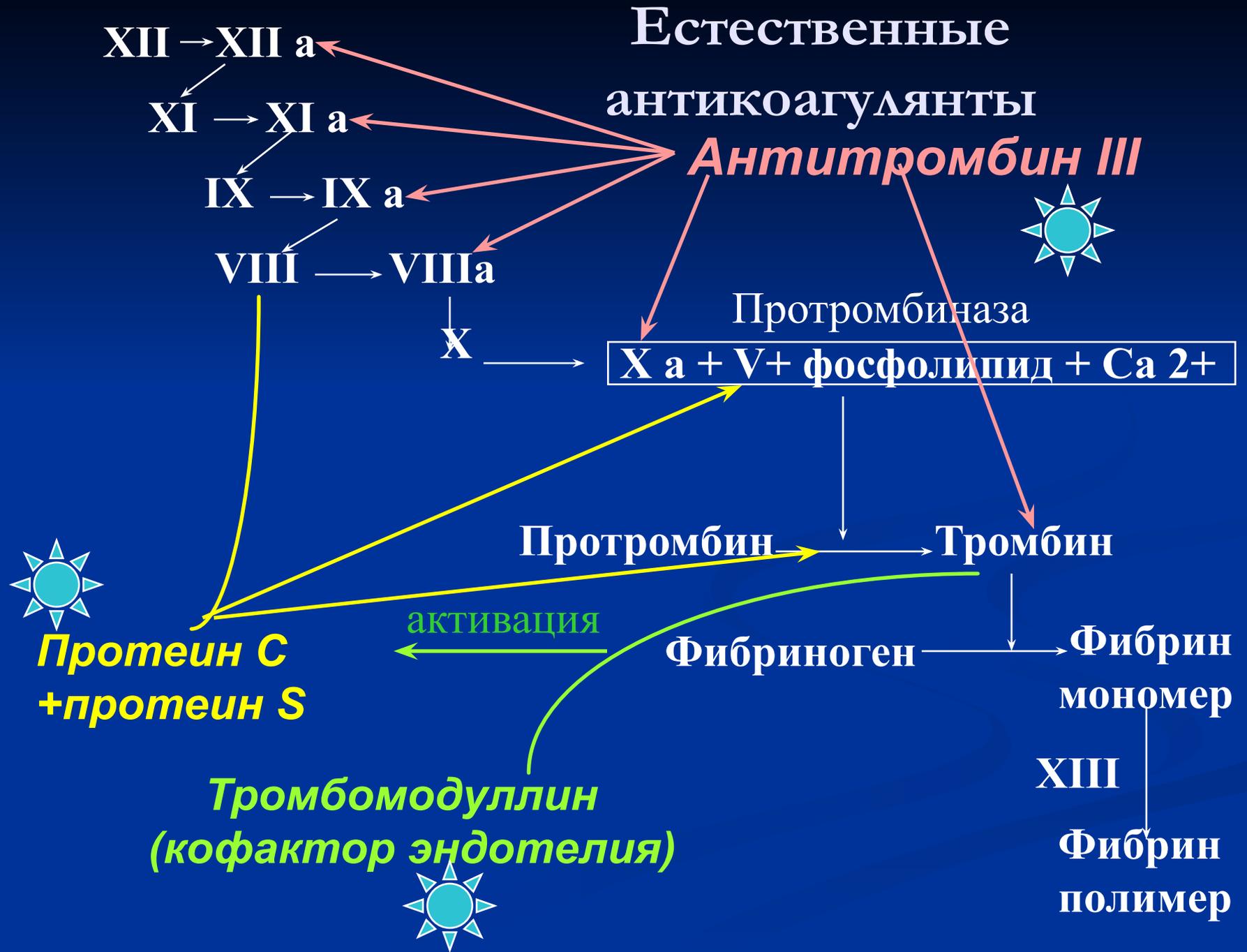
Протромбиназа

X a + V + фосфолипид + Ca²⁺

Протромбин → Тромбин

Фибриноген → Фибрин
мономер

XIII
Фибрин
полимер



Фибринолиз

Внутренний

механизм

Фактор XII
зависимый

XII → XIIa → XIIf

Прекалликреин +
вм кининоген

Калликреин +
вм кининоген

Фактор XII
независимый

Проактивато
р

Активато
р

ПЛАЗМИНОГЕН

Внешний

механизм

Эндотелиальные

Из клеток
крови

Тканевые

Ингибитор трансформации

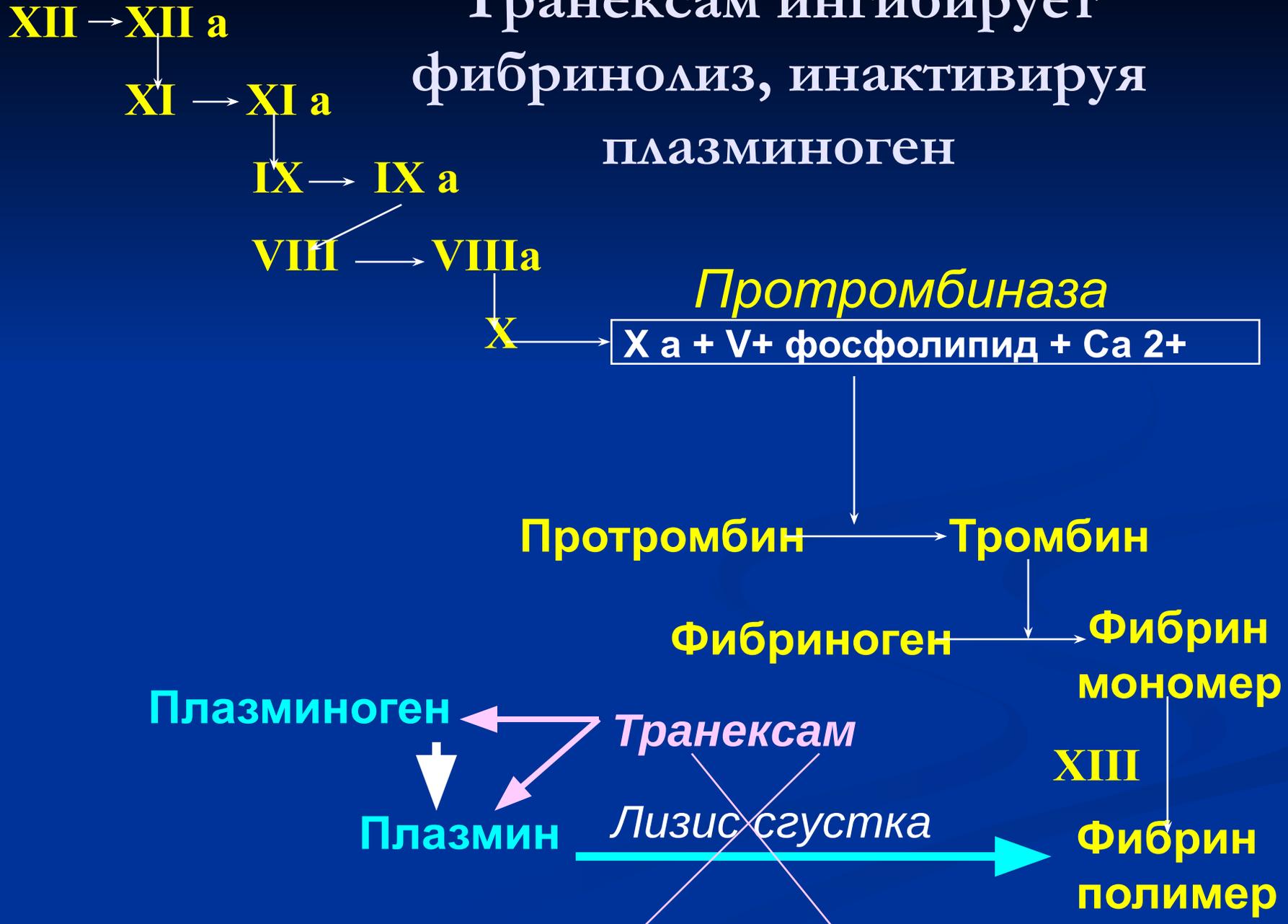
Антиплазмины I ряда (α 2-антиплазмин)

Ингибиторы II ряда

ТРАНЕКСАМ

ПЛАЗМИН

Транексам ингибирует фибринолиз, инактивируя плазминоген

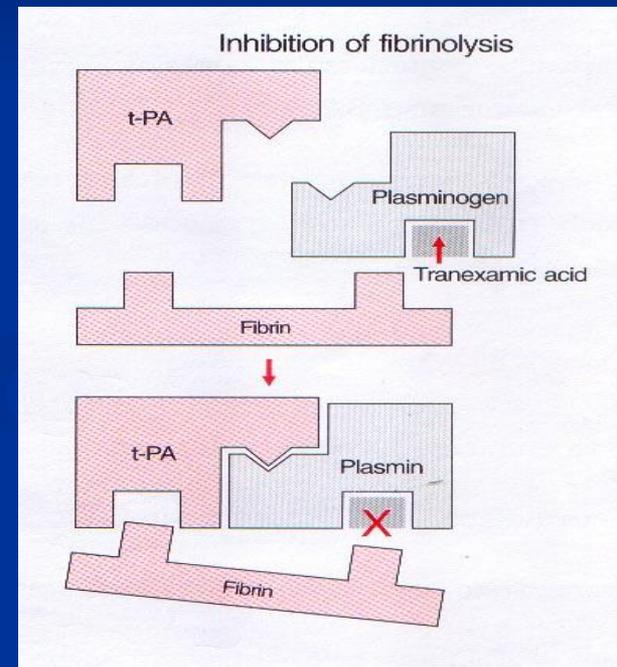
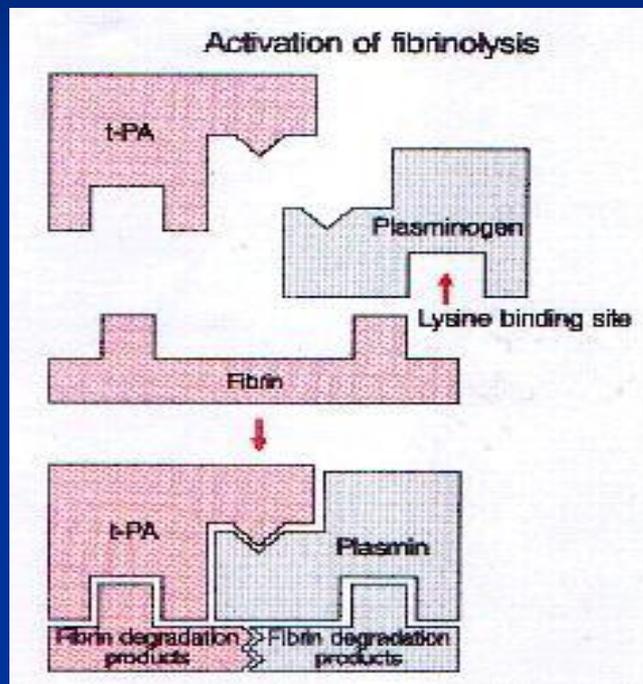


Под действием транексама:

- ингибируется плазминоген

- блокируется взаимодействие

плазмина с фибрином



- происходит стимуляция синтеза коллагена

Транексам (транексамовая кислота)

Механизм действия:

- *Специфически ингибирует активацию плазминогена его превращение в плазмин.*
- *Подавление образования кининов и др. активных пептидов – противовоспалительное и противоаллергическое действие*



Транексам

- Быстро и эффективно останавливает кровотечение
- Эффективен при пероральном приёме
- Не повышает риск тромбоза

Форма выпуска:

- Таблетки по 250 мг №50 в упаковке

Дозы:

По 250 мг 3 раза в день
Или по 500 мг 3 раза
в день



Фармакокинетика Транексама®

- При пероральном приёме доз 0,5, 1 и 2 г максимальная концентрация препарата в сыворотке крови достигается через 3 часа.
- Антифибринолитическая концентрация тканях сохраняется 17 ч., в плазме до 7 – 8 часов.
- Выводится более 95% почками в неизменённом виде.

Транексам®

- Транексам эффективен при пероральном приеме.
- Суточная доза таблетированного препарата составляет от 750 до 1500 мг, средняя продолжительность курса лечения 5-7 дней.
- При продолжительности курса 5-7 дней может использоваться в комбинации с другими гемостатиками, влияющими на сосудисто – тромбоцитарное звено системы гемостаза.

Транексам

Показания к применению:

- Кровотечения или риск кровотечений на фоне усиления фибринолиза:

генерализованные (при злокачественных новообразованиях, хирургических вмешательствах, послеродовые кровотечения и др.),

местные (маточные, носовые, желудочно-кишечные кровотечения)

- Аллергические заболевания
- Наследственный ангионевротический отёк.



Транексам

С осторожностью препарат назначают при:
тромбозах или угрозе их развития, при
тромбогеморрагических осложнениях, при
нарушении цветового зрения, гематурии из верхних
отделов мочевых путей, почечной недостаточности
(возможна кумуляция).

Транексам (транексамовая кислота)

- Сравнительные исследования показали большую эффективность транексамовой кислоты по сравнению с аминокапроновой кислотой

(Т. Киклер, директор Центра развития передовых направлений в трансфузиологии и исследовании системы крови медицинский университет Джонса Хопкинса Балтимор, США, Плоткин Д.В., Поварихина О.А. – Современные средства лекарственной гемостатической терапии, 2004)

Методы остановки кровотечения после отделения последа

Additional management after delivery of placenta

1. Retain placenta and membranes for inspection
2. Examination under general anesthesia unless epidural in situ
3. Bimanual compression of the uterus, uterine packing, balloon tamponade, cervical sutures
4. If uterus firmly contracted and bleeding persists, vulvo-vaginal examination to rule out trauma and repair as appropriate



- Осмотр последа (исключить дефект)
- Ручное обследование под адекватным обезболиванием
- Массаж матки, баллонная тампонада, швы на шейку
- Повторный осмотр родовых путей, если матка хорошо сократилась

Последующие шаги

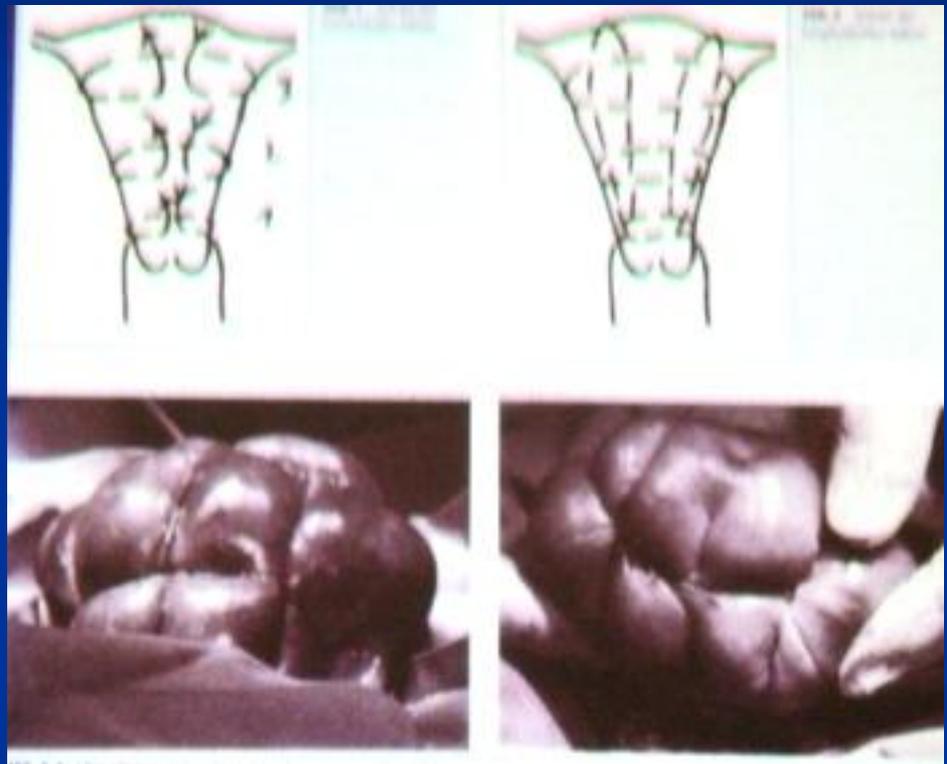
5. If uterine atony exists give oxytocin and ergometrine (first choice) or prostaglandine (sulprostone 500 μg pro h) (second choice) and perform a manual examination of the uterine cavity (for retained tissues)
 - For severe atonic bleeding sulprostone dose may be increased briefly up to 330 drops/min (33.3 $\mu\text{g}/\text{min}$)
 - For intraoperative atonic bleeding during cesarean section give intramyometrial injection of sulprostone (100-300 μg)
6. If atony is persistent, laparotomy is indicated

- Сокращающие (окситоцин или метилэргометрин в/в – терапия выбора), при неэффективности сульпростон
- Если атония не купируется - лапаротомия

Лапаротомия (этапы до гистерэктомии)

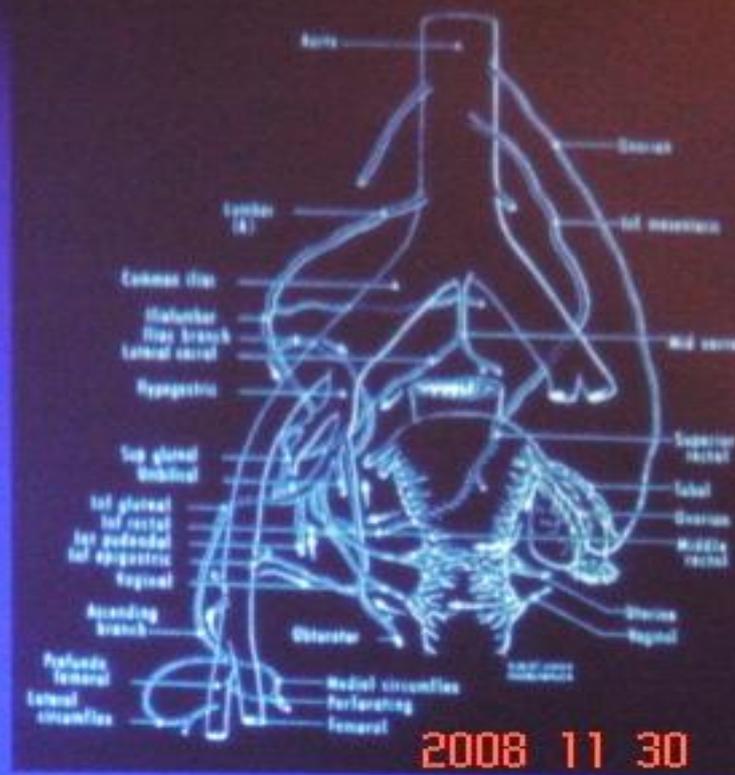
- Ревизия матки (ушивание разрыва матки, если есть такая возможность)
- Компрессионные швы на матку (по B-Lynch, Pereira)
- Перевязка маточных артерий
- Перевязка внутренних подвздошных артерий
- Гистерэктомия при неэффективности перевязки (последний шаг).

Компрессионные швы на матку



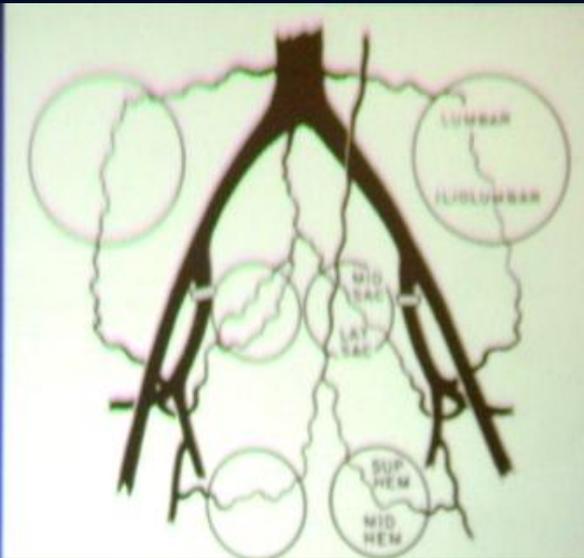
Перевязка внутренних подвздошных артерий – процедура, позволяющая сохранить жизнь пациентки

Ligation of the hypogastric (internal iliac) arteries for the control of profuse pelvic bleeding has long been recognized as a life-saving procedure.

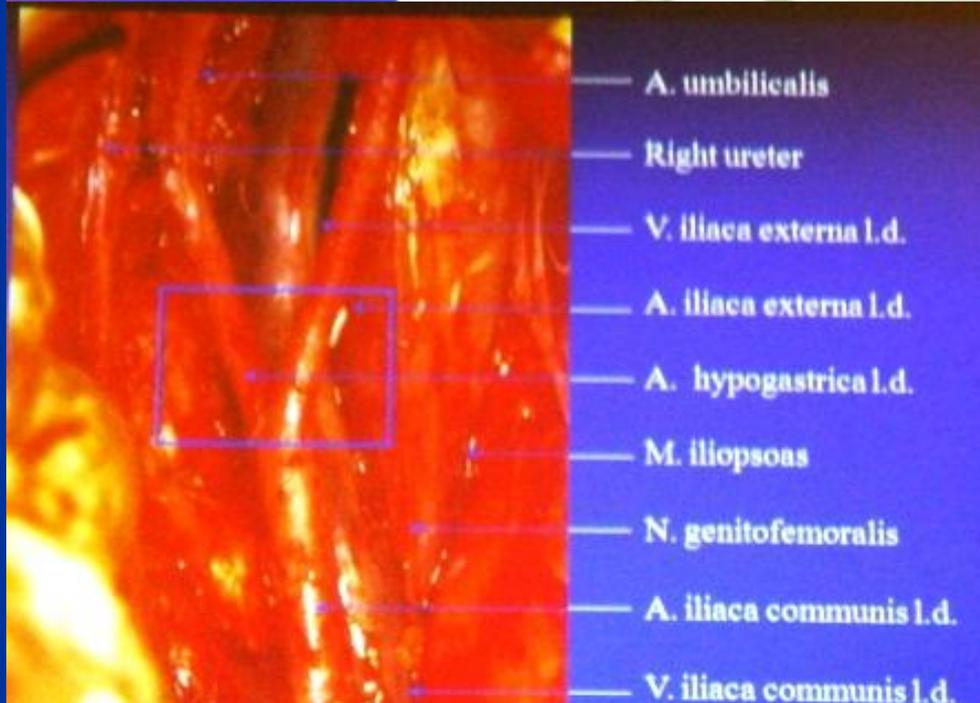


После операции давление в артериальных сосудах матки снижается и становится равным венозному

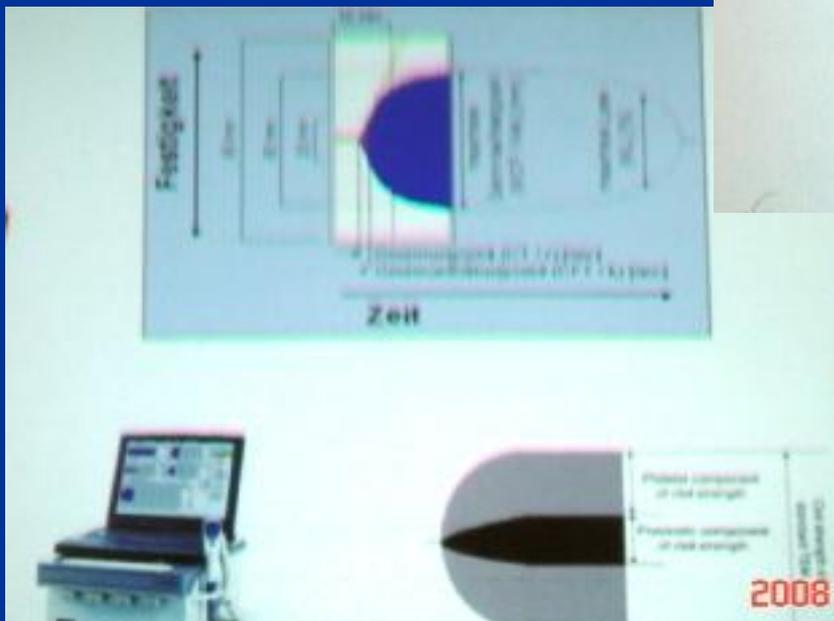
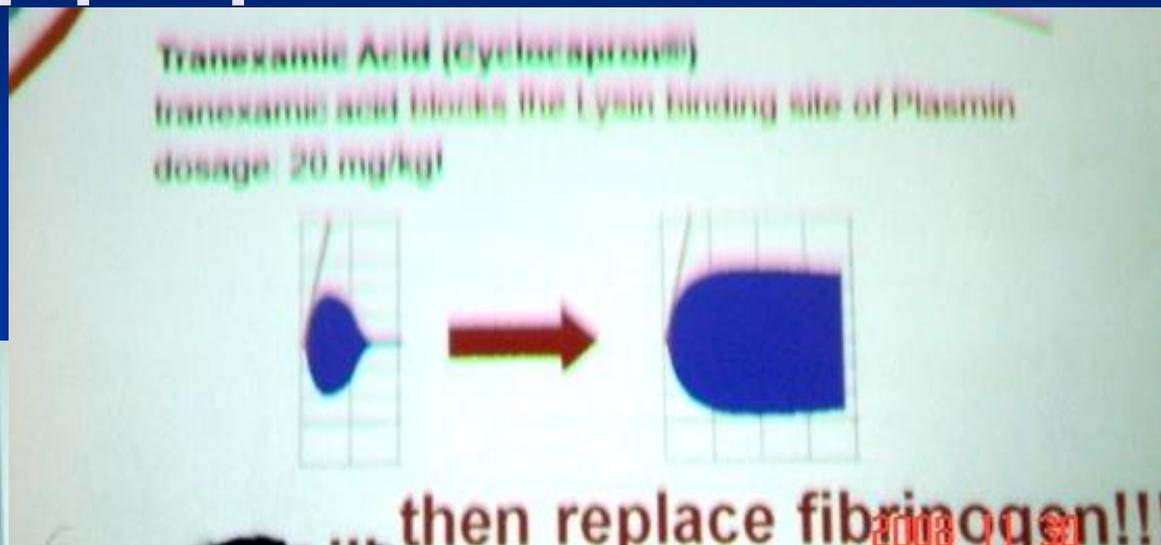
There is a rich collateral circulation on both sides of the pelvic cavity, with both horizontal and vertical anastomoses.



- Большое количество горизонтальных, вертикальных анастомозов, коллатералей способствует адекватному функционированию тазовых органов после перевязки внутренних подвздошных артерий



Значимость ТЭГ в оценке тяжести ДВС синдрома и в частности гиперфибринолиза



Препарат выбора –
транексамовая кислота в дозе
20 мг на кг веса, то есть
оптимально в дозе 1 г в/в

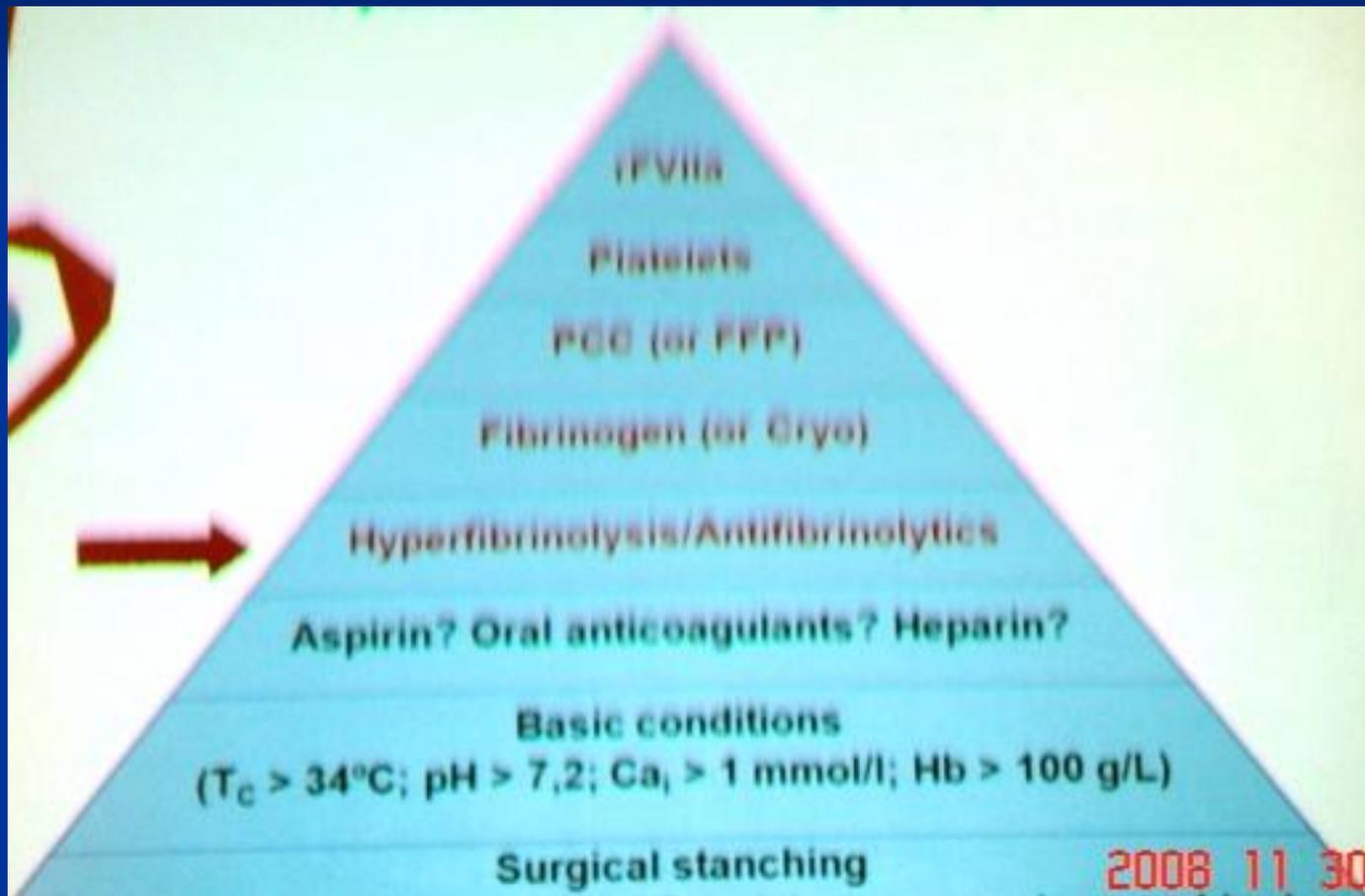
Предикторы коагулопатии

- Снижение фибриногена менее **2 г/л** до родов – 100% кровотечение, при фибриногене более **4 г/л** с вероятностью 76% можно сказать, что коагулопатического кровотечения не будет.
- По снижению фибриногена можно прогнозировать тяжесть будущего кровотечения (Charbit et al., J. Thromb. Haemost, 2007)

Рекомендации по ведению пациенток с коагулопатией

- Профилактическое введение свежезамороженной плазмы не эффективно: не предотвращает кровотечение, не повышает уровни факторов свертывания
- Начинать с антифибринолитиков (препарат выбора - транексамовая кислота, доза не менее 1 г в/в)
- Затем восстанавливать уровень фибриногена
- Следующий этап – СЗП
- При кровотечении доза СЗП должна быть не менее 12 мг на кг веса (эффект по возмещению факторов свертывания 20%, при дозе 30 мг/кг – эффект 100%)
- Тромбоцитарная масса (при необходимости)
- Ново - севен

«Пирамида» терапевтических мероприятий при коагулопатии





Данные доказательной медицины

- **Tranexamic acid for reducing blood loss in the third stage of labour** November 2006, Last Updated: 10 July 2008 - Author: Novikova, Natalia
Country: South Africa Entity: Pregnancy and Childbirth Group
- Доказано снижение кровопотери в родах под действием транексамовой кислоты

Результаты мультицентрового рандомизированного исследования по изучению эффективности транексамовой кислоты для профилактики кровотечений во время кесарева сечения.

- Участвовало: 91 женщина, получавшая транексамовую кислоту и 89 женщин без использования препарата.
- Статистически достоверно снижалась кровопотеря как во время операции, так и в течение 2 часов послеоперационного периода.
- Не было отмечено побочных эффектов препарата

Eur.J. Obstet Gynecol Reprod Biol 2004 №10 – P.154-157

Транексам. Показания к применению в акушерстве

Родоразрешение



- Использование при кровотечениях в родах и во время операции кесарево сечение.
- Использование препарата в ходе анестезии при родоразрешении беременных с преэклампсией
- Профилактическое использование в родах у пациентов с изокоагуляцией, не соответствующей гестационному сроку перед родами или КС
- Использование препарата при консервативной миомэктомии во время операции кесарево сечение