

# Антифібринолітична терапія у клініці невиношування вагітності – аспекти лікувальної тактики

**В.І. Пирогова, О.О. Ошуркевич**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності застосування транексамової кислоти (препарат Транексам) при частковому відшаруванні нормально розташованої плаценти у II триместрі вагітності у жінок з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 75 пацієнток з ускладненим ретрохоріальною гематомою I триместром вагітності, які повторно госпіталізовані у терміни 18–21 тиж з ознаками передчасного відшарування плаценти. Сліпим методом пацієнтки були рандомізовані на дві групи (основну та порівняння), що різнилися за типом гемостатичної терапії. Сформовані клінічні групи за віком ( $26,5 \pm 0,8$  і  $27,4 \pm 1,1$  року відповідно), паритетом, термінами гестації, соматичним і акушерсько-гінекологічним анамнезом, локалізацією і орієнтовними розмірами ретроплацентарних гематом були зіставними. Пацієнтки обох груп отримували сублінгвальний мікронізований прогестерон у добовій дозі 200 мг, антианемічну та симптоматичну терапію за показаннями.

В основній групі (45 вагітних) пацієнтки отримували як гемостатичну терапію препарат Транексам (Stada): стартово одномоментно 750 мг з добовою дозою 1500 мг протягом 5–7 днів до зупинки кровотечі. У групу порівняння увійшли 30 пацієнток, яким в комплексі лікувальних заходів проводили гемостатичну терапію препаратом етамзілат натрію. Оцінювали тривалість кровотечі зі статевих шляхів, регрес ретроплацентарної гематоми, тривалість перебування в стаціонарі, пролонгування і наслідки вагітності.

**Результати.** Клінічно зменшення інтенсивності кровотечі при використанні Транексаму спостерігалось через  $24,6 \pm 2,1$  год від вживання стартової дози, тривалість кровотечі у середньому становила  $3,5 \pm 0,3$  дні, тоді як у групі, у якій застосовували етамзілат натрію, тривалість кровотечі була достовірно більшою –  $4,9 \pm 0,2$  дні ( $p < 0,05$ ). Ці дані корелювали з даними ультразвукового контролю, які підтвердили відсутність прогресування ретрохоріальних гематом з другої доби при використанні препарату Транексам у 34 (75,6%) жінок основної групи, тоді як у групі порівняння зміни в аналогічні терміни спостерігалися лише у 10 (33,3%) пацієнток ( $p < 0,05$ ). Більш швидке спинення кровотечі і, як наслідок, організація і розсмоктування гематом у ділянці відшарування плаценти у коротші терміни відбилися на результатах вагітності (передчасні пологи у групі порівняння відбувалися у 2,2 рази частіше, ніж в основній групі).

**Заключення.** Урахування особливостей фізіологічних механізмів функціонування фібринолітичної системи в період гестації та значення їх порушень у генезі ранніх і пізніх гестаційних кровотеч дозволяє обирати найбільш дієву лікувальну тактику. Транексам в ефективних добових дозах за тривалості курсу лікування 5–7 днів справляє виражену гемостатичну дію, не спричинює побічних ефектів, що дозволяє успішно пролонгувати вагітність і знизити частоту пізніх гестаційних ускладнень. Включення у комплекс терапії пацієнток з рецидивом ретроплацентарних гематом і формуванням часткового відшарування плаценти у II триместрі

гестації препарату антифібринолітичної дії Транексам є ефективним засобом не тільки щодо зупинки кровотечі, але й збереження вагітності, попередження формування плацентарної недостатності і забезпечення сприятливих наслідків вагітності. Накопичений досвід дозволяє зарахувати Транексам до препаратів першого вибору у клініці невиношування вагітності і рекомендувати його для широкого використання у медичній практиці.

**Ключові слова:** ретроплацентарна гематома, вагітність, антифібринолітична терапія, Транексам.

Пріоритетним завданням сучасної медицини є охорона здоров'я матері, забезпечення народження здорової дитини. У той самий час однією з нагальних проблем є збереження вагітності при звичному невиношуванні, яке є поліетіологічним синдромом. Даний синдром у разі перебігу з утворенням ретрохоріальних гематом і маткових кровотеч є предиктором не тільки втрати вагітності, але й розвитку пізніх ускладнень гестаційного процесу – відшарування нормально розташованої плаценти, плацентарної недостатності, затримки росту плода та акушерських кровотеч у пологах [6, 7]. Незважаючи на зусилля клініцистів, частота переривання вагітності в різні терміни, знизившись до певного рівня, протягом тривалого часу залишається сталою і, згідно з даними ВООЗ, у різних країнах світу становить від 10% до 25% всіх вагітностей. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНRP) продовжує залишатися одним з найбільш грізних ускладнень вагітності та пологів, яке призводить до тяжких наслідків для матері та плода [7, 10, 14]. До сьогодні ПВНRP є однією з причин материнської смертності від кровотеч під час вагітності. За даними світової статистики частота ПВНRP коливається у досить широких межах – від 0,3–0,6 до 1,2–1,4% [10].

Незважаючи на тривалу наукову історію вивчення, проблема ПВНRP остаточно не вирішена. Існує реальний патогенез самого процесу ПВНRP, основу якого становлять чинники, які безпосередньо реалізують відшарування плаценти або її частини від ложа. При цьому один фактор є домінуючим, без участі якого ПВНRP неможлива. Серед «фонових станів», патологічних процесів патоморфологічного і патофізіологічного характеру, розвиток яких створює умови для реалізації ефекту домінуючого фактора ПВНRP, на особливу увагу заслуговує загроза переривання вагітності з утворенням ретрохоріальної гематоми на різних термінах гестації [7, 15]. Також заслуговує на увагу той факт, що до 30% передчасного відшарування нормально розташованої плаценти розвиваються у вагітних без проявів прееклампсії та екстрагенітальної патології, однак з ознаками на ускладненого перебігу ранніх термінів гестації. Відсутність сьогодні чітких уявлень про патогенетичні механізми передчасного відшарування плаценти на клітинному і тканинному рівнях, особливо в подібних клінічних ситуаціях, не дозволяє прогнозувати ризик ПВНRP і водночас зумовлює неопрацьованість адекватних профілактичних заходів [4, 10, 12, 13].

Згідно з гемостазіологічною концепцією, у патогенезі ПВНРП задіяні два основних фактори: прогресуюча облітерація просвіту матково-плацентарних артерій, яка призводить до гіперперфузії інтервельзієвого простору; гіперкоагуляція материнської крові та порушення функціонування антикоагуляційної «плодової» ланки гемостазу. Зрив механізмів місцевого гемостазу та виникнення умов для наростаючого тромбозу в міжворсинчастому просторі реалізується утворенням ретроплацентарної гематоми [15]. Саме при плацентарній недостатності частіше формуються мікротромби в судинах плаценти, що відображає потенційну «системну готовність» до профілактики кровотеч у матково-плацентарно-плодовому комплексі.

За нормального перебігу вагітності підвищується активність згортання крові в цілому, що є природним процесом, який пов'язаний не тільки з появою додаткового матково-плацентарного кола кровообігу, але й з підготовкою до можливої крововтрати під час пологів. Зміни в системі гемостазу під час вагітності включають активацію прокоагулянтних механізмів, збільшення факторів згортання, розвиток резистентності до активованого протеїну С, зниження активності протеїну С та активності інгібітору тканинного фактора. Основна функціональна спрямованість системи згортання крові орієнтована на підтримку оптимального рівня трансплацентарного обміну та профілактику можливих кровотеч під час вагітності та пологів, що досягається посиленням активності коагуляційної ланки гемостазу [3, 8]. Плацента і децидуальна тканина містять надлишок тромбoplastичних речовин (тканинних факторів), що створюють оптимальні умови для локального тромбоутворення. Ретроплацентарна кров згортається у 12 разів швидше, ніж капілярна кров, взята з пальця. У процесі забезпечення надійності і довготривалості фібринових згорток важливу роль відіграє фібринолітична система. Фібриноліз відображає складну реакцію між компонентами плазмінової системи організму (плазміногену, плазміну, активаторів і інгібіторів проферментів фібринолізу) і фібрину.

З метою попередження відстрочених кровотеч активність цієї ланки гемостатичного балансу у вагітних пригнічена, що має фізіологічний сенс. Тканини матки (ендометрій, міометрій) у невагітній жінки відрізняються високою плазміногенактивуючою здатністю і істотно перевершують у цьому інші тканини організму. Доцільність активації фібринолізу в порожнині матки (як під час менструації, так і у першій фазі циклу) неzapеречна з точки зору запобігання утворенню тромбів і розвитку внутрішньоматкової адгезії.

Важливо прогнозування ускладнень вагітності щодо розвитку маткових кровотеч у ранні терміни гестації, рецидивних ретрохоріальних гематом як предикторів ПВНРП, що надмірною активацією локальної фібринолітичної активності супроводжуються різноманітні патологічні процеси у репродуктивних органах (запальні захворювання органів малого таза, маткові кровотечі різного генезу, дисгормональні процеси, міома матки, ендометріоз).

Отже, оскільки філогенетично матка схильна реагувати протеолітичними подіями у відповідь на різні подразники, то пригнічення її фібринолітичної активності у процесі гестації є протективною передумовою виношування вагітності. Однак локальна активація фібринолізу спостерігається при хронічному ДВС-синдромі, що зумовлює потрапляння у зону ризику пацієнок з запальними процесами ендометрія в анамнезі, гормональними порушеннями до вагітності, ендометріозом, міомою матки, аномальними матковими кровотечами до вагітності, вродженими і набутими порушеннями гемостазу коагулопатичного характеру [8, 11].

Для діагностики стану системи згортання крові у моніторингу фізіологічної вагітності прийнято використовувати вимірювання активованого часткового тромбoplastинового часу, протромбінового часу, фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів, міжнародного нормалізованого відношення, протромбінового індексу, числа тромбоцитів, часу згортання, рівня D-димеру. У вагітних та породіль з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти спостерігається зниження вмісту в крові природного антикоагулянту антитромбіну і підвищення рівня маркера внутрішньосудинного згортання крові D-димеру [11]. Згідно з даними літератури, D-димер представляє продукт розпаду фібрину, невеликий фрагмент білка, присутній в крові після руйнування тромбу, і складається з двох D-фрагментів фібриногену, що з'єднуються, рівень якого поступово зростає і до моменту пологів може перевищувати вихідний у 3–4 рази. При фізіологічному перебігу вагітності в системі гемостазу відбуваються компенсаторно-приспосовальні зміни, у зв'язку з чим рівень D-димеру поступово зростає і до моменту пологів може перевищувати вихідний у 3–4 рази. D-димер під час вагітності у I триместрі збільшується приблизно в 1,5 разу, у II – до 2 разів, у III – майже у 3 рази. Значне (у 5–10 разів) підвищення рівня D-димеру спостерігається у жінок з патологічним перебігом вагітності, особливо за утворення ретрохоріальних гематом при загрози невиношування.

Дані низки авторів свідчать про діагностичне і прогностичне значення визначення вмісту в крові вагітних антитромбіну і D-димеру для оцінювання ступеня вираженості гіперкоагуляційного синдрому та наявності внутрішньосудинного згортання крові. Визначення рівня D-димеру у венозній крові вважається на сьогодні одним з найбільш валідних методів діагностики ускладнень вагітності [2, 8]. Тривалий період життя D-димеру (близько 6 год) дозволяє проводити діагностику зі значною точністю.

Останнім часом підкреслюється особлива важливість балансу між інтенсивністю згортання крові та активністю фібринолізу при ДВЗ-синдромі: перший механізм може зумовлювати виникнення ішемічних і тромботичних явищ, а другий – призводити до маніфестації геморагічного синдрому.

Гострі та підгострі форми ДВЗ-синдрому можуть переходити у хронічні після купірування коагулопатій споживання, при яких ризик повторного прогресування ДВЗ-синдрому зберігається, що особливо важливо для вагітних з не-прогресуючим відшаруванням нормально розташованої плаценти.

У 10–15% хворих клінічні ознаки ДВЗ-синдрому можуть бути відсутні. Це так звані латентні варіанти перебігу ДВС-синдрому. Діагностика здійснюється виключно на підставі спеціальних методів дослідження. Для підгострої форми ДВЗ-синдрому характерний більш сприятливий перебіг. На перший план виступають ознаки кровоточивості, які варіують від помірно виражених до мінімальних. Такий стан може тривати досить довго – дні, тижні, однак приєднання якогось екзогенного стимулу переводить синдром з підгострої у гостру генералізовану форму. Необхідно також урахувати приховані форми ДВЗ-синдрому, більш характерні для хронічного його перебігу, що спостерігаються у 10% випадків [3, 8].

Будь-яка форма ДВС-синдрому має фазний перебіг, при цьому відмінність між ними якраз і полягає у переважанні тієї чи іншої фази. До особливостей першої фази ДВЗ-синдрому (компенсована активація гемостатичної системи) належать відсутність клінічних симптомів і ознак споживання компонентів системи гемостазу. Показники АЧТЧ, кількості тромбоцитів – у межах норми, однак відзначається невелике

зниження рівнів антитромбіну III. Особливостями другої фази ДВС (фаза декомпенсованої активації системи гемостазу, відповідає підгострій формі клінічного перебігу ДВС-синдрому) є початкові прояви коагулопатії і тромбоцитопатії споживання. Для неї характерною є нестабільність гемостазу і можливість провокування геморагічних ускладнень, наприклад, хірургічним втручанням без відповідної підготовки системи гемостазу. Відзначається постійне зниження кількості тромбоцитів та факторів коагуляції, постійне підвищення маркерів активації гемостазу і тромбофілії, у тому числі і ензим-інгібіторних комплексів, пролонгування АЧТЧ, постійне зниження концентрації антитромбіну III, підвищуються рівні ПДФ, D-димеру [2, 3, 5].

Розгорнутий ДВЗ-синдром відповідає гострій формі ДВС-синдрому, для якого характерна декомпенсація (зрив) системи гемостазу, що супроводжується масивними множинними геморагіями різної локалізації нарівні з мультиорганною недостатністю. Дуже важливо, що спонтанний розвиток гострої фази ДВЗ-синдрому (при невизначених першій і другій фазах) можливий при передчасному відшаруванні плаценти [7, 10, 11, 14]. Значно пролонгується АЧТЧ, кількість тромбоцитів зменшується до 40% від початкового рівня, рівні фібриногену, антитромбіну III знижуються до 50% від вихідних показників, відзначається різко виражене підвищення рівнів ПДФ та D-димеру.

Препарат для гемостатичної терапії, який використовується під час вагітності, повинен відповідати низці вимог: відсутність тератогенних ефектів, ембріо- та фетотоксичності; швидка і ефективна дія; відсутність кумулятивного ефекту; незначний системний вплив на гемостаз. Останній фактор є особливо важливим, оскільки активація внутрішньосудинного згортання, з одного боку, може призвести до мікротромбозу, що порушує плацентацию, особливо в умовах фізіологічної гіперкоагуляції під час вагітності, а з іншого боку – небезпечна для організму матері у зв'язку з ризиком розвитку тромбозу [3, 4, 9].

Транексамова кислота (Транексам), будучи антифібринолітиком, специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) і його перетворення у фібринолізин (плазмін). Це дозволяє препарату справляти гемостатичну дію без системного і вираженого впливу на гемостаз [1, 9]. Важливою є здатність Транексаму пригнічувати продукцію кінинів та інших активних пептидів, задіяних у розвитку запальних реакцій, що дозволяє впливати ще на одну патогенетичну ланку процесу невиношування і сприяти пролонгуванню вагітності [4, 9, 12, 15].

У дослідженнях, проведених у Скандинавії за 19-річний період спостереження за участі 238 000 жінок, не було відзначено підвищення частоти тромботичних ускладнень у порівнянні зі звичайним рівнем тромбозів серед пацієнток аналогічного віку. Було доведено, що при застосуванні транексамової кислоти коагуляційний потенціал крові у вагітних не підвищується, отже, ймовірність розвитку тромбозу залишається на популяційному рівні [5, 9].

Ефективність препарату Транексам безпосередньо пов'язана з вибором адекватної дози [1]. Достатня для досягнення мети концентрація транексамової кислоти у плазмі становить 30–50 мкг/мл. Для отримання даної концентрації препарату рекомендується дотримуватися певних схем його призначення: початкова доза за наявності кровотечі, що маніфестує при розвитку загрози переривання вагітності, має становити 20–25 мг/кг (750 мг per os), оскільки використання більш низьких доз недоцільно з погляду фармакодинаміки препарату. У середньому у I триместрі вагітності добова доза транексамової кислоти при кровотечі становить до 1000 мг, у II і III триместрах вагітності – від 1000 до 2000 мг на добу [9, 12].

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності застосування транексамової кислоти (препарат Транексам) при частковому відшаруванні нормально розташованої плаценти у II триместрі вагітності у жінок з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 75 пацієнток з ускладненим ретрохоріальною гематомою I триместром вагітності, які повторно госпіталізовані у терміни 18–21 тиж з ознаками передчасного відшарування плаценти. У спостереження не включали вагітних з важкими екстрагенітальними захворюваннями; передчасним розривом плодового міхура.

Об'єктивне загальносоматичне, клініко-лабораторне, акушерське обстеження вагітних проводили рутинними методами згідно з чинними наказами МОЗ України. Стан фетоплацентарного комплексу (ФПК) оцінювали із використанням комплексу методів: ультразвукової фетометрії і плацентометрії, доплерометрії, кількісного визначення гормонів ФПК. Ультрасонографію ФПК і доплерометрію кровотоку проводили за допомогою апарату «Philips 5000». Для оцінювання кривих швидкостей кровотоку визначали систолодіастолічне відношення (С/Д), пульсаторний індекс (ПІ) та індекс резистентності (ІР) за М.В. Медведєвим (1996).

Визначення гормонів ФПК у сироватці крові вагітних – естріолу (Е<sub>3</sub>), прогестерону (П), плацентарного лактогену (ПЛ) проводили імунохемилюмінесцентним методом з використанням комерційних тест-систем. Досліджували систему гемостазу з кількісним визначенням одного з найбільш перспективних тестів для раннього виявлення ДВЗ-синдрому – рівня D-димеру у сироватці крові [2].

Сліпим методом пацієнтки були рандомізовані на дві групи (основну та порівняння), що різнилися за типом гемостатичної терапії. Сформовані клінічні групи за віком (26,5±0,8 і 27,4±1,1 року відповідно), паритетом, термінами гестації, соматичним і акушерсько-гінекологічним анамнезом, локалізацією і орієнтовними розмірами ретроплацентарних гематом були зіставні. Пацієнтки обох груп отримували сублінгвальний мікронізований прогестерон у добовій дозі 200 мг, антианемічну та симптоматичну терапію за показаннями.

В основній групі (45 вагітних) пацієнтки отримували як гемостатичну терапію препарат Транексам (Stada): стартово одномоментно 750 мг з добовою дозою 1500 мг протягом 5–7 днів до спинення кровотечі. У групу порівняння увійшли 30 пацієнток, яким у комплексі лікувальних заходів проводили гемостатичну терапію препаратом етамзілат натрію. Оцінювали тривалість кровотечі зі статевих шляхів, регрес ретроплацентарної гематомі, тривалість перебування в стаціонарі, пролонгування і результати вагітності.

Статистичне оброблення даних виконане за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм Statistica for Windows, v. 8.0 (StatSoft Inc, США).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічно зменшення інтенсивності кровотечі при використанні Транексаму спостерігалось через 24,6±2,1 год від вживання стартової дози, тривалість кровотечі у середньому становила 3,5±0,3 дні, тоді як у групі, у якій застосовували етамзілат натрію, тривалість кровотечі була достовірно більшою – 4,9±0,2 дні (p<0,05). Ці дані корелювали з даними ультразвукового контролю, які підтвердили відсутність прогресування ретрохоріальних гематом з другої доби при використанні препарату Транексам у 34 (75,6%) жінок основної групи, тоді як у групі порівняння аналогічні зміни у такі самі терміни спостерігалися лише у 10 (33,3%) пацієнток



( $p < 0,05$ ). Більш швидке спинення кровотечі і, як наслідок, організація і розсмоктування гематом у ділянці відшарування плаценти в коротші терміни відбулися на результатах вагітності (передчасні пологи у групі порівняння відбувалися у 2,2 разу частіше, ніж в основній групі).

Середня кількість тромбоцитів пацієток досліджуваних груп знаходилась у межах фізіологічної норми і становила  $203,5 \times 10^9/\text{л}$  в основній групі та  $207 \times 10^9/\text{л}$  – у групі порівняння. Середнє значення АЧТЧ у пацієток обох груп становило  $35,1 \pm 5,2$  с і відрізнялось від нормативних показників. Застосування Транексаму приводило до зниження величини АЧТЧ до  $27,3 \pm 1,6$  с в основній групі (різниця між основною та групою порівняння – 5 с;  $p < 0,05$ ).

У ході дослідження встановлено, що середній вміст D-димеру у пацієток обох груп до початку терапії перевищував орієнтовні показники норми у 1,5 разу і становив  $2258,5 \pm 3152,5$  нг/мл. Аналіз змін рівня D-димеру і зіставлення з наслідками вагітності засвідчив, що сприятливому перебігу вагітності відповідали стабілізація і зниження рівня D-димеру до  $1400\text{--}1500$  нг/мл, що спостерігалось у 38 (84,4%) пацієток основної групи, які отримували Транексам. У групі порівняння вираженої динаміки змін рівня D-димеру не встановлено. Під час аналізу показників гемостазу на системному рівні у жінок, які отримували терапію Транексамом, не відзначено негативних змін під час та після проведеної терапії.

У процесі лікування покращання матково-плацентарного кровотоку спостерігалось в обох групах, однак вираженість і час появи позитивних змін різнилися. За даними УЗД і доплерометрії (організація гематоми) в основній групі у 20 (44,4%) вагітних вже на  $8,2 \pm 0,4$  доби були відсутні порушення маткового кровотоку ІБ ступеня, а у 21 (46,7%)

випадку відзначена повна нормалізація матково-плодового кровотоку, що відповідало позитивному клінічному перебігу. Вихідні гемодинамічні порушення в основній групі зберігались лише у 4 (8,9%) вагітних. У той самий час позитивна динаміка матково-плацентарного кровотоку у вагітних групи порівняння спостерігалась пізніше – у середньому на  $14,3 \pm 0,9$  доби ( $p < 0,05$ ), а показник нормалізації у цей період становив 50,0% серед пацієток з вихідним порушенням гемодинаміки ІА і ІБ ступенів.

Отже, нами встановлено, що Транексам в ефективних добох дозах за тривалості курсу лікування 5–7 днів справляє виражену гемостатичну дію, не спричинює побічних ефектів, що дозволяє успішно пролонгувати вагітність і знизити частоту пізніх гестаційних ускладнень.

## ВИСНОВКИ

1. Урахування особливостей фізіологічних механізмів функціонування фібринолітичної системи в період гестації та значення їх порушень у генезі ранніх і пізніх гестаційних кровотеч дозволяє обирати найбільш дієву лікувальну тактику.

2. Включення у комплекс терапії пацієток з рецидивом ретроплацентарних гематом і формуванням часткового відшарування плаценти у II триместрі гестації препарату антифібринолітичної дії Транексам є ефективним засобом не тільки спинення кровотечі, але й збереження вагітності, попередження формування плацентарної недостатності і забезпечення сприятливих наслідків вагітності.

3. Накопичений досвід дозволяє зарахувати Транексам до препаратів першого вибору у клініці невиношування вагітності і рекомендувати його для широкого використання у медичній практиці.

## Антифібринолитическая терапия в клинике невынашивания беременности – аспекты лечебной тактики

**В.И. Пирогова, О.О. Ошуркевич**

**Цель исследования:** оценка эффективности применения транексамовой кислоты (препарат Транексам) при частичной отслойке нормально расположенной плаценты во II триместре беременности у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 75 пациенток с осложненным ретрохориальной гематомой I триместром беременности, повторно госпитализированные в сроки 18–21 нед с признаками преждевременной отслойки плаценты. Слепым методом пациентки были рандомизированы на две группы (основную и сравнения), что отличались по типу гемостатической терапии. Сформированы клинические группы по возрасту ( $26,5 \pm 0,8$  и  $27,4 \pm 1,1$  года соответственно), паритету, срокам гестации, соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу, локализации и ориентировочным размерам ретроплацентарных гематом были сопоставимы. Пациентки обеих групп получали сублингвальный микронизированный прогестерон в дозе 200 мг, антианемическую и симптоматическую терапию по показаниям.

В основной группе 45 беременных получали как гемостатическую терапию препарат Транексам (Stada): стартово одномоментно 750 мг с суточной дозой 1500 мг в течение 5–7 дней до остановки кровотечения. В группу сравнения вошли 30 пациенток, которым в комплексе лечебных мероприятий проводили гемостатическую терапию препаратом этамзилат натрия. Оценивали продолжительность кровотечения из половых путей, регресс ретроплацентарной гематомы, продолжительность пребывания в стационаре, пролонгацию и исход беременности.

**Результаты.** Клинически уменьшение интенсивности кровотечения при использовании Транексама наблюдалось через  $24,6 \pm 2,1$  ч от приема начальной дозы, длительность кровотечения

в среднем составила  $3,5 \pm 0,3$  дня, тогда как в группе, принимавшей этамзилат натрия, продолжительность кровотечения была достоверно больше –  $4,9 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,05$ ). Эти данные коррелировали с данными ультразвукового контроля, подтвердившего отсутствие прогрессирования ретрохориальных гематом со вторых суток при использовании препарата Транексам у 34 (75,6%) женщин основной группы, тогда как в группе сравнения аналогичные изменения в те же сроки наблюдались лишь у 10 (33,3%) пациенток ( $p < 0,05$ ). Более быстрая остановка кровотечения и, как следствие, организация и рассасывание гематом в области отслойки плаценты в более короткие сроки отразились на исходах беременности (преждевременные роды в группе сравнения происходили в 2,2 раза чаще, чем в основной группе).

**Заключение.** Учет особенностей физиологических механизмов функционирования фибринолитической системы в период гестації и значение их нарушений в генезе ранних и поздних гестационных кровотечений позволяет выбирать наиболее действенную лечебную тактику. Транексам в эффективных суточных дозах при продолжительности курса лечения 5–7 дней производит выраженное гемостатическое действие, не вызывает побочных эффектов, позволяет успешно пролонгировать беременность и снизить частоту поздних гестационных осложнений. Включение в комплекс терапии пациенток с рецидивом ретроплацентарных гематом и формированием частичного отслоения плаценты во II триместре гестації препарата антифибринолитического действия Транексам является эффективным средством не только для остановки кровотечения, но и сохранения беременности, предупреждения формирования плацентарной недостаточности и обеспечения благоприятных исходов беременности. Накопленный опыт позволяет отнести Транексам к препаратам первого выбора в клинике невынашивания беременности и рекомендовать его для широкого использования в медицинской практике.

**Ключевые слова:** ретроплацентарная гематома, беременность, антифибринолитическая терапия, Транексам.

## Antifibrinolytic therapy in the clinic for miscarriage – aspects of medical tactics

V.I. Pyrohova, O.O. Oshurkevich

**The objective:** to evaluate the efficacy of tranexamic acid (Tranexam drug) accompanied by pregnancy with a partial detachment of a normally located placenta in the second trimester of pregnancy in women with a history of obstetrical gynecological anamnesis.

**Patients and methods.** Under observation were 75 patients with complicated retrochorial hematoma at first trimester of pregnancy, re-hospitalized at the time of 18–21 weeks with signs of premature placental abruption. The blind method of the patient was randomized into two groups (baseline and comparison), which differed in the type of haemostatic therapy. Clinical groups were formed by age ( $26,5 \pm 0,8$  and  $27,4 \pm 1,1$  years, respectively), parity, gestational age, somatic and obstetric-gynecological history, localization and approximate sizes of retroplacental hematomas were comparable. Patients from both groups received sublingual micronized progesterone at a dose of 200 mg, anti-anemia and symptomatic therapy according to indications.

In the main group, 45 pregnant women received a haemostatic therapy with the drug Tranexam (Stada): 750 mg at a single dose at a single dose of 1500 mg for 5 to 7 days before bleeding stopped. 30 patients, who underwent haemostatic therapy with sodium etamzilate in a complex of therapeutic measures, made a comparison group. The duration of hemorrhage from the genital tract, the regression of the retrochorial hematoma, the length of stay in the hospital, the prolongation and the consequences of pregnancy were estimated.

**Results.** Clinically, a decrease in the intensity of bleeding with Tranexam was observed  $24,6 \pm 2,1$  hours after the initial dose, bleeding duration aver-

aged  $3,5 \pm 0,3$  days, whereas in the group taking sodium etamzilate, the bleeding time was significantly longer –  $4,9 \pm 0,2$  days ( $p < 0,05$ ). These data correlated with ultrasound data confirming the absence of progression of retrochorial hematomas from the second day with the use of Tranexam in 34 (75,6%) of the women in the main group, whereas in the comparison group, similar changes occurred at the same time in only 10 (33,3%) of patients ( $p < 0,5$ ). The faster stopping of bleeding and, as a consequence, the organization and resorption of hematomas in the region of placental detachment in a shorter period affected the effects of pregnancy (the frequency of preterm labor in the comparison group occurred 2,2 times more often than in the main group).

**Conclusion.** Taking into account the peculiarities of the physiological mechanisms of the functioning of the fibrinolytic system during the gestation period and the significance of their disturbances in the genesis of early and late gestational bleeding allows us to choose the most effective therapeutic tactics. Tranexam in effective daily doses with course duration of treatment of 5–7 days gives a pronounced haemostatic effect, does not cause side effects, and allows successfully prolonging the pregnancy and reducing the frequency of late gestational complications. Inclusion in the treatment complex of patients with recurrence of retroplacental hematomas and formation of partial placental detachment in the second trimester of gestation of the preparation of antifibrinolytic action to Tranexam is an effective means not only to stop bleeding, but also to preserve pregnancy, prevent the formation of placental insufficiency and ensure favorable pregnancy outcomes. Accumulated experience allows attributing Tranexam to the drugs of the first choice in the clinic for miscarriage and recommending it for widespread use in practice.

**Key words:** retroplacental hematoma, pregnancy, antifibrinolytic therapy, Tranexam.

## Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел. (050) 581-94-48. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua, ORCID 0000-0002-1205-6365

Ошуркевич Оксана Орестовна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Гемджян Э.Г. Транексам – антифибринолитический гемостатик / Тромбоз, гемостаз, реология. – 2008. – № 1. – С. 28–29.
2. Демина Т.Н., Чайка К.В. Определение D-димера с целью прогнозирования тромботических осложнений у беременных и родильниц группы риска // Медико-социальные проблемы семьи. – 2006. – Т. 11, № 4. – С. 24–32.
3. Сидельникова В.М., Кириющенков П.А. Гемостаз и беременность. – М.: Трида-Х, 2004.
4. Тингборн Л. Ингибиторы фибринолиза при лечении геморрагических расстройств // Лечение гемофилии. – 2007. – № 42.
5. de Lange N.M., Lancé M.D., de Groot R. et al. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage // Obstet. Gynecol. Surv. – 2012. – Vol. 67, № 7. – P. 426–435.
6. Fonseca E. Prediction of the patient at risk for spontaneous preterm labour and delivery // J. Perinatal. Med. – 2013. – Vol. 41. – P. 236–238.
7. Ghaheh H., Feizi A., Mousavi M., Sohrabi D., Mesghari L., Hosseini Z. Risk factors of placental abruption // J Res Med Sci. – 2013. – Vol. 18, No 5. – P. 422–426.
8. Lavee O, Kidson-Gerber G. Update on inherited disorders of haemostasis and pregnancy. Obstet Med. 2016 Jun;9(2):64–72.
9. Peitsidis P., Kadir R.A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum // Expert Opin. Pharmacother. – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 503–516.
10. Pasmussen S., Irgens L.M. Occurrence of placental abruption in relatives // BJOG. – 2009. – Vol. 116, № 5. – P. 693.
11. Su L.L., Chong Y.S. Massive obstetric haemorrhage with disseminated intravascular coagulopathy // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 77–90.
12. Tengborn L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders // Treatment of Hemophilia. – 2007. – № 42. – 15 p.
13. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. Shakur H1, Elbourne D, Gylmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, Roberts L. Trials. 2010 Apr 16;11:40.
14. Tower C.L., Regan L. Intrauterine hematomas in a recurrent miscarriage population // Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 16, № 9. – P. 2005–2007.
15. Van Oppenraaij R.H., Jauniaux E., Christiansen O.B. et al. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review // Hum. Reprod. Update. – 2009. – Vol. 15, № 4. – P. 409–421.

Статья поступила в редакцию 23.05.17