

# Ефективність транексамової кислоти під час терапії кровотечі у I триместрі вагітності

Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення ефективності гемостатичної терапії препаратом транексамової кислоти у вагітних з викиднем, який розпочався.

**Матеріали та методи.** У дослідження було включено 110 вагітних із викиднем, що розпочався, з утворенням ретрохоріальної гематоми у терміні 5–22 тиж гестації. В основну групу увійшли 60 вагітних, які отримували гемостатичну терапію препаратом транексамової кислоти Виданол® у добовій дозі 1000–1500 мг до спинення кровотечі. У групу порівняння увійшли 50 вагітних, яким проводили стандартну гемостатичну терапію препаратом етамзилат таблетки. Під час ультразвукового дослідження ретрохоріальні/ретроплацентарні гематоми відзначено у 27 (45%) жінок основної групи і 22 (44%) пацієнток з групи порівняння; позаоболонкові гематоми діагностовано у 8 (13,3%) і 9 (18%) жінок відповідно. Передлежання плаценти зареєстровано у 7 (11,7%) і 8 (16%) жінок обох груп відповідно. У решти вагітних спостерігалися кров'яністі виділення зі статевих шляхів внаслідок відшарування хоріона/плаценти або оболонки без утворення гематом. Отримані дані оброблені статистичним методом за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel.

**Результати.** Спинення кровотечі під час використання транексамової кислоти у середньому відбувалося на 2-у добу від початку терапії, тривалість кровотечі становила  $2,1 \pm 0,2$  доби, тоді як у групі порівняння тривалість кровотечі була достовірно більша –  $5,7 \pm 0,3$  доби ( $p < 0,01$ ). Необхідність стаціонарного лікування становила в основній групі  $9,7 \pm 0,8$  ліжко-днів і  $15,6 \pm 2,7$  ліжко-днів відповідно у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Під час використання препарату транексамової кислоти організації і розсмоктування гематом у порожнині матки відбувалися у більш короткі терміни – у 19 (54,3%) з 35 жінок основної групи та у 10 (32,3%) з 31 жінки групи порівняння. Повну відсутність гематом відзначено в основній групі через  $1,2 \pm 0,4$  тиж, у групі порівняння – через  $4,8 \pm 0,5$  тиж ( $p < 0,05$ ).

**Заключення.** Використання транексамової кислоти як гемостатичної терапії у вагітних з викиднем, що розпочався, достовірно знижує тривалість кровотечі, сприяє прискоренню організації та розсмоктування внутрішньоматкових гематом, зменшує тривалість стаціонарного лікування.

**Ключові слова:** вагітність, невиношування, загроза викидня, ретрохоріальна гематома, кровотеча у I триместрі вагітності.

На сьогодні закордонними авторами отримані дані, що свідчать про зростаючий ризик ускладнень вагітності за наявності ретрохоріальних і позаоболонкових гематом, починаючи з I триместра вагітності. Так, у мета-аналізі, що узагальнив дані перебігу та результатів вагітностей за 28 років, отримано такий ключовий висновок: пацієнтки, що втратили дві і більше вагітностей, – група ризику з розвитку передчасних пологів, у тому числі дуже ранніх передчасних пологів, затримки розвитку плода, передчасного вилиття навколоплідних вод, відшарування плаценти, предлежання плаценти, кровотечі у II і III триместрах вагітності [9].

У зв'язку з цим стає зрозумілим, що спинення кровотечі важливе, починаючи з ранніх термінів вагітності, не тільки щоб уникнути викидня і збільшеної втрати крові, але й для запобігання утворенню великих ретроплацентарних гематом і пізніх гестаційних ускладнень. Кровотечі до 22 тиж вагітності часто супроводжуються утворенням внутрішньоматкових гематом, що можуть бути як ретрохоріальної/ретроплацентарної, так і позаоболонкової локалізації [8].

Залежно від причини, яка призводить до викидня, що почався, проводять підбір етіопатогенетичної терапії. Однак у разі кровотечі до 22 тиж вагітності на перший план виходить необхідність спинення кровотечі без шкоди для організму матері і плода, що розвивається.

Кров'яністі виділення з каналу шийки матки до 22 тиж вагітності можуть бути наслідком різних станів, серед яких найбільш частими є:

- відшарування плаценти без утворення гематом,
- відшарування плаценти з утворенням ретроплацентарної гематоми,
- формування позаоболонкової гематоми,
- кровотеча у разі низького прикріплення плаценти або її передлежання,
- децидуальна реакція порожньої частини матки за наявності вад її розвитку (дворога матка, подвоєння матки),
- антенатальна загибель плода з двійні або трійні.

Правильне оцінювання клінічної ситуації допомагає визначити інтенсивність і необхідну тривалість проведення гемостатичної терапії. Своєчасне спинення кровотечі є виключно важливим, позаяк тривалі кров'яністі виділення порушують функціонування фетоплацентарного комплексу, створюють передумови для формування плацентарної недостатності і зумовлюють активацію запальних процесів у порожнині матки.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності гемостатичної терапії препаратом транексамової кислоти у жінок з викиднем, що почався.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

**Критерії включення** у групу дослідження:

- термін вагітності від 5 до 22 тиж;
- загроза викидня на момент включення у дослідження, що проявляється боєм унизу живота і в попереку і кровотечею зі статевих шляхів.

**Критерії виключення:**

- аномалії розвитку ембріона/плода;
- тяжкі екстрагенітальні захворювання матері, що є протипоказанням для пролонгування вагітності;
- порушення цілісності плодового міхура (підтікання навколоплідних вод).

На підставі цих критеріїв було відібрано 110 жінок, які були розподілені на дві групи залежно від виду проведеної гемостатичної терапії. В основну групу увійшли 60 жінок, які отримували з гемостатичною метою препарат транексамової кислоти Виданол® у добовій дозі 1000–1500 мг до спинення кровотечі. У групу порівняння увійшли 50 жінок із загрози-

вим викиднем у тих самих гестаційних термінах, яким проводили стандартну гемостатичну терапію препаратом етамзилат таблетки по 250 мг per os 3 рази на добу.

Препарат для гемостатичної терапії, який використовують у I і II триместрах вагітності, повинен відповідати низці вимог, а саме:

- відсутності ембріотоксичного і тератогенного ефектів;
- наявності швидкої та ефективної дії, тому що фактор часу у разі загрозового викидня і аборту, що розпочався, виходить на перший план;
- відсутності кумулятивного ефекту;
- мати незначний системний вплив на гемостаз.

Останній фактор є особливо важливим, оскільки активація внутрішньосудинного згортання, з одного боку, може призводити до мікротромбозу, що порушує плацентацию, особливо в умовах фізіологічної гіперкоагуляції під час вагітності, а з іншого боку, це небезпечно для організму матері у зв'язку із загрозою розвитку тромбозу. Препарат транексамової кислоти, який є антифібринолітичним засобом, пригнічує дію активатора плазміну і плазміногену, що зумовлює гемостатичний ефект без вираженого впливу на систему гемостазу у цілому на системному рівні [3, 6].

Так, дослідження, проведені у Скандинавії, встановили, що за період понад 19 років на прикладі 238 тис. вагітних не відзначено підвищення частоти тромботичних ускладнень порівняно зі звичайним рівнем тромбозів серед пацієнток того самого віку. У дослідженнях, проведених у вагітних, доведено, що у разі застосування транексамової кислоти не відбувається підвищення коагуляційного потенціалу крові і, отже, ризик тромбозу не підвищується порівняно з пацієнтками, які не вживали препарат [4]. Другою, безумовно, важливою фармакологічною властивістю транексамової кислоти є її протизапальна дія за рахунок пригнічення утворення кінінів, прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-2) та інших активних пептидів, що беруть участь у запальних і алергійних реакціях.

Дослідники-гематологи відзначають високу ефективність транексамової кислоти порівняно з іншими антифібринолітиками. В останні роки з'являються дані, що свідчать про зниження обсягу крововтрати після пологів і під час операцій кесарева розтину, у зв'язку з чим деякими авторами висловлюється думка, що використання даного препарату доцільно з метою профілактики подальшого крововтрати рутинно під час пологів і кесарева розтину [1, 5, 6]. Особливу значущість такий профілактичний підхід набуває у групах ризику з розвитку кровотеч (у жінок з тромбоцитопенією, міомою матки, з низьким прикріпленням плаценти та ін.) [5, 6]. І хоча профілактичне використання транексамової кислоти підлягає подальшому вивченню, як лікувальний препарат для спинення післяпологових кровотеч транексамову кислоту активно використовують і вводять в алгоритм дій у разі кровотечі за даними вітчизняних і зарубіжних посібників [2, 3, 5, 7]. Використання препарату у разі кровотечі під час вагітності дозволяє швидко й ефективно спинити її. Транексамову кислоту до 22 тиж вагітності використовують у добовій дозі від 1000 мг до 1500 мг. Препарат застосовують по 500 мг 2–3 рази на добу протягом 5–7 днів, далі – за показаннями.

Виданол® (транексамова кислота таблетки 500 мг) – антигеморагічний засіб групи антифібринолітиків, який специфічно інгібує активацію плазміногену (профібринолізину) і його перетворення у плазмін (фібринолізин). Тим самим він нейтралізує фібринолітичну активність в ендометрії, чинить місцеву і системну гемостатичну дію у разі кровотеч, пов'язаних з підвищенням фібринолізу. Крім того, за рахунок пригнічення утворення кінінів та інших активних пептидів, що беруть участь в алергійних

та запальних реакціях, Виданол® справляє протизапальний ефект. Основними перевагами препарату є:

- відсутність комплексного впливу на систему згортання крові;
- більш тривалий період напіввиведення порівняно з іншими препаратами;
- подвійний механізм антифібринолітичної дії (конкурентно інгібує активатор плазміногену і зв'язує плазмін);
- пригнічує надмірний кініногенез, діючи, таким чином, як анальгетик периферійної дії.

Статистичне оброблення даних виконане на індивідуальному комп'ютері за допомогою електронних таблиць «Microsoft Excel» і пакета прикладних програм «Statistica for Windows» v. 8.0, StatSoft Inc (США). Здійснювали обчислення середньої арифметичної (M), помилки середньої (m), достовірності відмінностей (p). Відмінності між вибірковими сукупностями вважали достовірними за рівнів ймовірності  $p < 0,05$  (95% рівень значущості) і  $p < 0,01$  (99% рівень значущості).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтки обох груп були зіставні за віком ( $33,2 \pm 2,3$  року і  $32,1 \pm 2,4$  року відповідно), гінекологічним та репродуктивним анамнезом. У структурі причинних факторів загрозливого викидня ендокринопатії становили 14,5% в основній групі та 13,6% – у групі порівняння, імунологічні причини – 10% і 10,9% відповідно, інфекційно-запальний фактор – 26,4% і 25,5%, вади розвитку матки – 12,7% і 11,8% відповідно (таблиця). Отже, пацієнтки були відібрані у дослідження на підставі принципу зіставності вікових і причинних факторів загрози викидня.

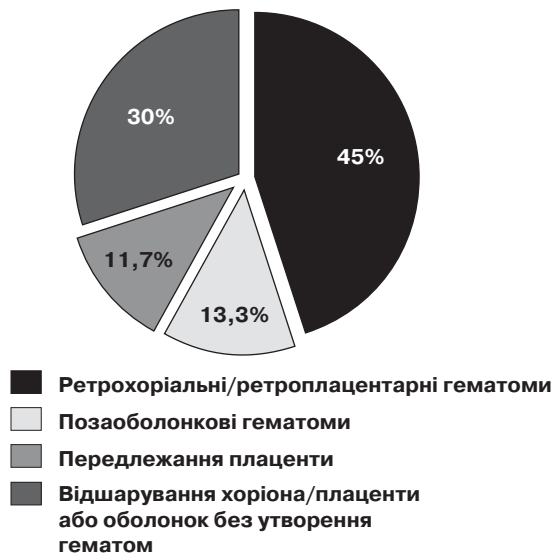
Під час ультразвукового дослідження наявність ретрохоріальних/ретроплацентарних гематом відзначено у 27 (45%) жінок основної групи і 22 (44%) пацієнток з групи порівняння, позаоболонкові гематоми діагностовано у 8 (13,3%) і 9 (18%) жінок відповідно. Передлежання плаценти зареєстровано у 7 (11,7%) і 8 (16%) жінок обох груп відповідно. У решти вагітних спостерігалися кров'янисті виділення зі статевих шляхів внаслідок відшарування хоріона/плаценти або оболонки без утворення гематом (мал. 1 та 2).

Оцінювали тривалість кровотечі зі статевих шляхів, регрес ретрохоріальних / ретроплацентарних і позаоболонкових гематом, тривалість перебування у стаціонарі, пролонгування і результат вагітності. Установлено, що спинення кровотечі за використання транексамової кислоти у середньому відбувалося на 2-у добу від початку терапії. Тривалість кровотечі у середньому становила  $2,1 \pm 0,2$  доби, тоді як у групі, де застосовували етамзилат таблетки, тривалість кровотечі була достовірною більшою –  $5,7 \pm 0,3$  доби ( $p < 0,01$ ). Необхідність стаціонарного лікування становила в основній групі  $9,7 \pm 0,8$  ліжко-днів і  $15,6 \pm 2,7$  ліжко-днів днів відповідно у групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

Ці дані корелювали і з ультразвуковою картиною, що свідчить про регрес гематом у порожнині матки. За використання препарату транексамової кислоти відбувалося швидке спинення кровотечі і, як наслідок, організація і

#### Причинні фактори загрозливого викидня, %

Причинні фактори	Основна група, n=60	Група порівняння, n=50
Ендокринопатії	14,5	13,6
Імунологічні	10	10,9
Інфекційно-запальні	26,4	25,5
Вади розвитку матки	12,7	11,8



Мал. 1. Результати ультразвукового дослідження в основній групі (n=60)

розсмоктування гематом у порожнині матки у більш короткі терміни – у 19 (54,3%) з 35 жінок основної групи і у 10 (32,3%) з 31 жінки у групі порівняння на етапі стаціонарного лікування. Повну відсутність гематом відзначено в основній групі через  $1,2 \pm 0,4$  тиж, у групі порівняння – через  $4,8 \pm 0,5$  тиж ( $p < 0,05$ ).

Під час аналізу показників гемостазу у жінок, які отримували терапію транексамовою кислотою, не відзначено достовірних змін у показниках гемостазу (на системному рівні) до і після лікування. Успішне пролонгування вагітності спостерігалось в основній групі у 95,5% випадків, у групі порівняння – у 91,8% випадків ( $p > 0,05$ ). У 5 пацієток основної групи була діагностована вагітність, що не розвивалася, у період від 5 до 8 тиж гестації; у 9 випадках у групі порівняння зареєстровано втрати вагітності у терміни від 5 до 12 тиж.

Отже, встановлено, що препарат транексамової кислоти у дозах від 1000 мг до 1500 мг на добу за тривалості курсу ліку-



Мал. 2. Результати ультразвукового дослідження у групі порівняння (n=50)

вання 5–7 днів справляє виражений гемостатичний ефект у разі кровотеч до 22 тиж вагітності.

### ВИСНОВКИ

Включення препарату транексамової кислоти Виданол® у комплексну терапію жінок із загрозованим викиднем і невиношуванням вагітності дозволяє швидко спинити кровотечу, не впливаючи на показники системи гемостазу. Спинення кровотечі у групі пацієток, які отримували препарат транексамової кислоти Виданол®, відбувалося у більш короткі терміни порівняно з вагітними, які використовували Етамзилат, що вимагало меншої тривалості стаціонарного лікування.

Отже, включення транексамової кислоти у програму лікування вагітних з викиднем, що розпочався, дозволяє швидко спинити кровотечу, сприяє швидкому регресу гематом у порожнині матки і пролонгуванню вагітності.

### Эффективность транексамовой кислоты при терапии кровотечения в I триместре беременности

Т.Г. Романенко, О.Н. Сулименко

**Цель исследования:** изучение эффективности гемостатической терапии препаратом транексамовой кислоты у беременных с начавшимся выкидышем.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 110 беременных с начавшимся выкидышем с возникновением ретрохориальной гематомы в сроке с 5 по 22 нед гестации. В основную группу вошли 60 беременных, получавших гемостатическую терапию препаратом транексамовой кислоты Виданол® в дозе 1000–1500 мг в сутки до остановки кровотечения. В группу сравнения вошли 50 беременных, которым проводили стандартную гемостатическую терапию препаратом этамзилат таблетки. При ультразвуковом исследовании ретрохориальные/ретроплацентарные гематомы отмечены у 27 (45%) женщин основной группы и 22 (44%) пациенток из группы сравнения; заоболочечные гематомы диагностированы у 8 (13,3%) и 9 (18%) женщин соответственно. Предлежание плаценты отмечено у 7 (11,7%) и 8 (16%) женщин обеих групп соответственно. У остальных беременных наблюдались кровянистые выделения из половых путей в результате отслоения хорiona/пла-

центы или оболочек без образования гематом. Полученные данные обработаны статистическим методом с помощью компьютерной программы Microsoft Excel.

**Результаты.** Остановка кровотечения при использовании транексамовой кислоты в среднем происходила на 2-е сутки от начала терапии, длительность кровотечения составила  $2,1 \pm 0,2$  дня, тогда как в группе сравнения продолжительность кровотечения была достоверно выше –  $5,7 \pm 0,3$  дня ( $p < 0,01$ ). Необходимость стационарного лечения составила в основной группе  $9,7 \pm 0,8$  койко-дней и  $15,6 \pm 2,7$  койко-дней соответственно в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). При использовании препарата транексамовой кислоты организация и рассасывание гематом в полости матки происходили в более короткие сроки – у 19 (54,3%) из 35 женщин основной группы и у 10 (32,3%) из 31 женщины в группе сравнения. Полное отсутствие гематом отмечено в основной группе через  $1,2 \pm 0,4$  нед, в группе сравнения – через  $4,8 \pm 0,5$  нед ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Использование транексамовой кислоты как гемостатической терапии у беременных с начавшимся выкидышем достоверно снижает продолжительность кровотечения, способствует усерению организации и рассасывания внутриматочных гематом, уменьшает продолжительность стационарного лечения.

**Ключевые слова:** беременность, невынашивание, угроза выкидыша, ретрохориальная гематома, кровотечение в I триместре беременности.

**Effectiveness of tranexamic acid in the therapy of bleeding in the first trimester of pregnancy**  
**T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko**

**The objective:** to study the effectiveness of hemostatic therapy with tranexamic acid in pregnant women with miscarriage that started.

**Materials and methods:** The study group included 110 pregnant women with a miscarriage that began with the onset of retrochoric hematoma, from 5 to 22 weeks of gestation. The main group was 60 pregnant women who received hemostatic therapy with the drug tranexamic acid Vidanol in a daily dose of 1000–1500 mg until stopping the bleeding. The comparison group consisted of 50 pregnant women who received standard hemostatic therapy with etamsylatum. On ultrasound, retrochorionic / retroplacental hematomas were noted in 27 women of the main group (45%) and 22 patients in the comparison group (44%), extramembrane hematomas were diagnosed in 8 (13.3%) and 9 (18%) women, respectively. Placenta presentation was observed in 7 (11.7%) and 8 (16%) women of both groups, respectively. In the rest of pregnant women there was a bloody discharge from the genital

tract as a result of detachment of the chorion / placenta or membranes without formation of hematoma. The obtained data are processed by the statistical method using the Microsoft Excel computer program.

**Results.** Stopping bleeding with the use of tranexamic acid averaged over 2 days from the start of therapy, the duration of bleeding was  $2.1 \pm 0.2$  days, whereas in the comparison group, the duration of bleeding was significantly higher than  $5.7 \pm 0.3$  ( $p < 0,01$ ). The need for inpatient treatment was in the main group of  $9,7 \pm 0,8$  bed-days and  $15,6 \pm 2,7$  bed-days, respectively ( $p < 0,05$ ). When using the drug tranexamic acid, the organization and resorption of hematomas in the uterus occurred in a shorter time – 19 of 35 (54.3%) women in the primary group and 10 in 31 (32.3%) women in the comparison group. The total absence of hematoma is noted in the main group for  $1,2 \pm 0,4$  weeks, in the comparison group for  $4,8 \pm 0,5$  weeks ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** The use of tranexamic acid, as hemostatic therapy in pregnant women with a miscarriage, significantly reduces the duration of bleeding, promotes the accelerating the organization and resorption of intrauterine hematomas, reduces the duration of inpatient treatment.

**Key words:** pregnancy, miscarriage, risk of miscarriage, retrochorionic hematoma, bleeding in the first trimester of pregnancy.

**Сведения об авторах**

**Романенко Тамара Григорьевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

**Сулименко Ольга Николаевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Баяв О.Р. Профилактика кровотечений в послеродовом и раннем послеродовом периоде. Активная или выжидательная тактика? 2011, 6: 27–30.
2. Куликов А.В., Мартиросян С.В., Обоскалова Т.А. Протокол неотложной помощи при кровотечении в акушерстве. Методические рекомендации. – Екатеринбург, 2010.
3. de Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv.*, 2012, Jul., 67 (7): 426–435.
4. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thromboembolic complications. *Thromb. Haemost.*, 1993, 2, 70 (2): 238–240.
5. Onwuemene O, Green D, Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future. *Int J Gynaecol Obstet.*, 2012, Oct., 119 (1): 3–5.
6. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother.*, 2011, 12 (4): 503–516.
7. Su LL, Chong YS Massive obstetric haemorrhage with disseminated intravascular coagulopathy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2012, Feb., 26 (1): 77–90.
8. Tower CL, Regan L. Intrauterine haematomas in a recurrent miscarriage population. *Human Reproduction*, 2001, 16 (9): 2005–2007.
9. Van Oppenraaij RHF, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG and Exalto N, ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP) Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Human Reproduction Update*, 2009, 15 (4): 409–421.

Статья поступила в редакцию 29.05.2018