

## ПОСЛЕРОДОВЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ. ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ.

Доброхотова Ю.Э.<sup>1</sup>, Джобава Э.М.<sup>1</sup>, Данелян С.Ж.<sup>2</sup>, Залесская С.А.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> – ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, кафедра акушерства и гинекологии №2 лечебного факультета

<sup>2</sup> – ГБУЗ Родильный дом №18 ДЗ г. Москвы

**Ключевые слова:** кровотечение, послеродовый период, пара-аминометил-бензойная кислота (*Амбен*®), транексамовая кислота

**Резюме:** в статье приводятся данные сравнительного исследования эффективности пара-аминометил-бензойной кислоты и транексамовой кислоты в профилактике послеродовых кровотечений, а также фармакоэкономический анализ применения данных гемостатических препаратов.

**Актуальность:** Одной из ведущих причин материнской смертности являются акушерские кровотечения, составляя в чистом виде 20-25%, как конкурирующая причина 42%, а как фоновая – до 78% [1,2]. Кровотечения входят в "большую пятерку" причин материнской смертности, состоящую из: сепсиса, эклампсии, клинически узкого таза и "опасного" аборта (ВОЗ) [3,4]. Доля кровотечений в структуре причин материнской смертности в России около 15% ,что ниже, чем в развивающихся странах (20,0%), но, в то же время, выше, чем в Европе (1,7%) [5,6]. Причинами послеродовых кровотечений являются гипотонические кровотечения; кровотечения, обусловленные травмами матки и родовых путей; коагулопатия. Ежегодно от послеродовых кровотечений в мире погибает до 125 тысяч женщин [7,8]. Анализ летальности при кровотечениях показал, что основными причинами являются: несвоевременный и недостаточный гемостаз; неправильная оценка кровопотери; неадекватная инфузионно-трансфузионная терапия; несоблюдение этапности мероприятий по остановке кровотечений [7,8,9]. На всех этапах по остановке кровотечений различного генеза применяются антигеморрагические гемостатические лекарственные препараты из группы ингибиторов фибринолиза, такие как транексамовая кислота, пара-аминометил-бензойная кислота (*Амбен*®) [9,10]. Транексамовая кислота оказывает специфическое антифибринолитическое действие. Ингибирует активацию плазминогена и его превращение в плазмин. Препарат равномерно распределяется в тканях, проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры. Концентрация в тканях сохраняется до 17 часов. При нарушении функции почек может наблюдаться кумуляция транексамовой кислоты в организме. *Амбен*® по строению и механизму действия близок к кислоте аминакапроновой; угнетает фибринолиз путем конкурентного торможения плазминогенактивирующего фермента и угнетения

образования плазмينا. По сравнению с кислотой аминокaproновой более активен. Таким образом, оба препарата оказывают сходное фармакологическое действие и точки приложения, а также имеют сходные показания к применению и путь элиминации.

На основании чего, представляется актуальным наше исследование, имевшее **целью** провести сравнительный анализ эффективности их применения в составе комплексных этапных мероприятий по лечению послеродовых кровотечений.

**Материалы и методы:** В исследование было включено 36 родильниц с кровотечением, развившимся после родов через естественные родовые пути в раннем и позднем послеродовом периоде в возрасте от 18 до 40 лет (за 2011-2013 годы). При рандомизации на группы использовался коэффициент 1,0; при этом распределение начиналось с транексамовой кислоты. Таким образом, все пациентки разделились на 2 группы по 18 человек в каждой: 1 группа – получали транексамовую кислоту, 2 группа – амбен. Данная гемостатическая терапия проводилась в комплексе этапных мероприятий по остановке кровотечения. Введение гемостатических препаратов начиналось с первого этапа борьбы с кровотечением, и проводилось одномоментно с утеротонической терапией и хирургическими методами. Набор материала производился на клинической базе кафедры – в родильном доме №18 г. Москвы. Критериями исключения являлись: кровотечения, связанные с полным или частичным плотным прикреплением плаценты, кровотечения в результате отслойки плаценты (предлежание плаценты, нормально и низко расположенной плаценты), а также кровотечения во время операции кесарево сечение. Кровотечения ввиду задержки частей последа в полости матки и разрыв матки не являлись критериями исключения. Все родильницы были сопоставимы между собой по особенностям анамнеза, паритету родов, длительности родового акта, репродуктивной функции и возрасту, особенностям течения беременности и локализации плаценты.

Всем пациенткам в рамках мероприятий по остановке кровотечения проводилось ургентное общеклиническое обследование, согласно стандартам оказания акушерской помощи в соответствии с приказом 598н от 07.11.2012 года. Наряду с этим проводилось расширенное исследование системы гемостаза: тромбоэластограмма на приборе Hellige (Германия); агрегационная активность тромбоцитов на агрегометре Chronolog (США), определялись показатели концентрации фибриногена, частичноактивированного тромбопластинового времени (АЧТВ), активированного времени рекальцификации (АВР), протромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО) и Д-димера.

**Результаты и обсуждение.** На старте нашего исследования мы проанализировали данные по частоте кровотечений и объему кровопотери за последние 3 года в нашем родильном доме (таблицы 1, 2, 3).

**Таблица 1. Суммарная частота кровотечений.**

	2010г.		2011г.		2012г.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего кровотечений	33	1.4%	34	1.3%	39	1.0%

Интересно, что отмечается стабильное, но недостоверное снижение общей частоты кровотечений за последние 3 года при общем существенном увеличении количества родов (в среднем на 34%).

Так же, необходимо отметить, что за последние 3 года в нашем родильном доме наблюдается стойкая тенденция к снижению количества кровотечений в раннем и позднем послеродовом периоде, что вероятно связано со своевременной профилактикой и адекватной терапией, согласно алгоритму этапной терапии, а также оптимизации организационных мероприятий по остановке кровотечения.

**Таблица 2. Кровотечения в послеродовом периоде.**

	2010г.		2011г.		2012г.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ранний послеродовый период	12	75	14	77	13	73
Поздний послеродовый период	4	25	4	23	5	27
Всего:	16 (0.67%)	100	18 (0.7%)	100	18 (0.58%)	100

Мы выставляли диагноз кровотечения и считали патологической кровопотерю 1,1-1,5% от массы тела, в случае же кровопотери более 1,5% от массы тела кровотечение считалось массивным. Необходимо отметить, что средний показатель веса пациенток составлял  $83,2 \pm 0,4$  кг, и колебался в пределах от 61 до 105 кг.

**Таблица 3. Структура объема кровопотери при кровотечении в раннем и позднем послеродовом периодах после самопроизвольных родов.**

Количество кровопотери в родах	2010г.		2011г.		2012г.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
500 до 1000 мл	11	68	13	93	15	83
1001 до 2000 мл	5	32*	1	7	1	6
Более 2000 мл					2	11

\*- $p < 0,05$  - различия статистически достоверны по сравнению с 2011 и 2012 годами.

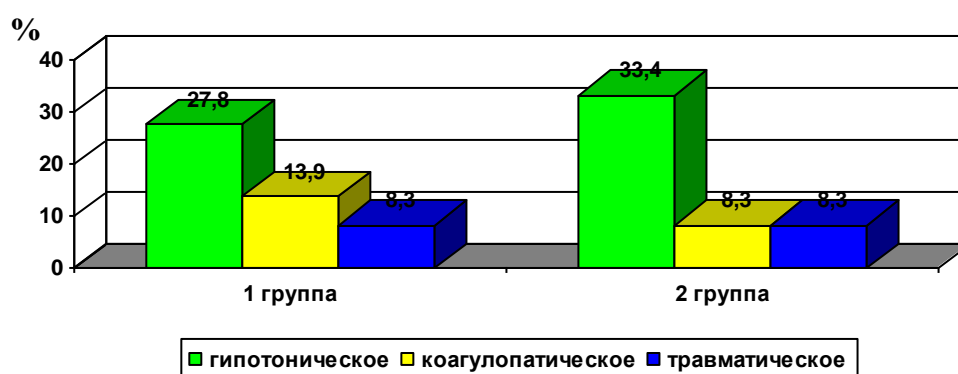
В среднем объем кровопотери, не превышающей 1000 мл, в обеих исследуемых группах составил  $786 \pm 43$  мл. Кровопотеря не более 1000 мл была выявлена у 28 (77,8%) пациенток обеих групп. Во всех случаях кровотечения (36 пациенток (100%)) проводилось ручное обследование стенок полости матки и осмотр родовых путей. Среди случаев кровопотери в пределах 2000 мл (2 случая (5,5%)) кровопотеря составила 1700 и 1800 мл.

Гемостаз в обоих случаях был достигнут посредством перевязки нисходящих ветвей маточной артерии и наложением шва по Лосицкой. За 2012 год прошло два случая массивной кровопотери после самопроизвольных родов. Максимальная кровопотеря в этих случаях составила 2200 и 2500 мл и потребовала проведения лапаротомии, перевязки маточных артерий и наложения гемостатических компрессионных швов на матку по Перейру.

При анализе причин кровотечения было выявлено, что гипотонический характер кровотечения отмечался достоверно чаще - в 61,1% (22) случаев, кровотечение коагулопатического характера было диагностировано в 22,2% (8) наблюдений, а кровотечение в результате обширных травм родовых путей – в 16,7% (6) ( $p < 0,05$ ). Случаев разрыва матки или кровотечения в результате задержки части последа в полости матки выявлено не было. При этом не было выявлено и достоверных различий по группам исследования (рисунок 1).

**Рисунок 1.**

**Структура причин кровотечения в группах исследования.**

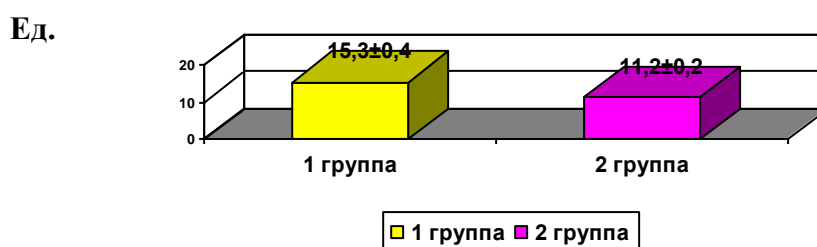


$p > 0,05$  во всех случаях анализа (различия статистически недостоверны).

При анализе проводимой утеротонической терапии метилэргобревин был применен в 83,3% (30) случаев, в остальных 6-ти наблюдениях его введение было противопоказано (гестоз средней степени тяжести, артериальная гипертензия). Окситоцин был применен у всех пациенток, при этом в дозе 5 ед. – достоверно реже и лишь в 3 (8,3%) наблюдений, в дозе 10 ед. – в 15-ти случаях (41,7%), а в дозе 15 ед. – в 50% (18) случаев ( $p < 0,05$ ). В 4-х случаях кровопотери 1000 мл и более – нами были использованы простагландины – мизопропрост - ректально в дозе 400 мг однократно.

**Рисунок 2.**

**Дозы утеротонических препаратов (окситоцин) в группах исследования.**

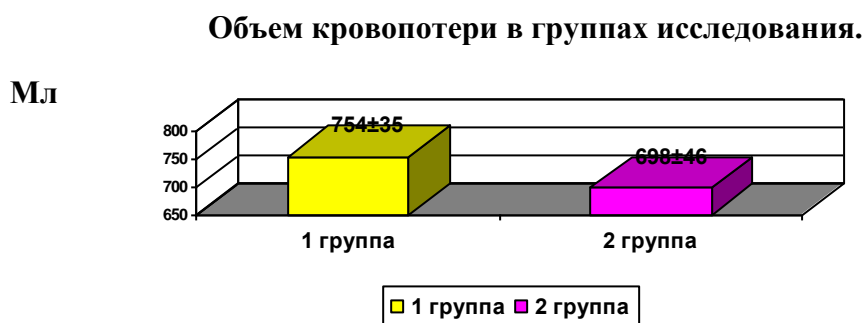


Интересно, что при анализе дозы утеротоников по группам исследования была выявлена тенденция к уменьшению этого показателя во 2 группе исследования (**Амбен®**) (рисунок 2).

Мы не анализировали отдельно показатели и состав инфузионно-трансфузионной терапии, поскольку это не входило в задачи исследования, а данные мероприятия полностью соответствовали этапности, стандартам терапии и проводились в достаточном объеме.

Мы также проанализировали объем кровопотери в группах исследования. Было выявлено, что препараты обладают сравнимым клиническим эффектом в отношении объема кровопотери (рисунок 3). Так, объем кровопотери составил:  $754 \pm 35$  мл и  $698 \pm 46$  мл в 1 и 2 группах соответственно, без достоверных различий по группам ( $p > 0,05$ ). Однако, была выявлена тенденция к уменьшению кровопотери во 2 группе исследования при применении препарата **Амбен®**.

**Рисунок 3.**



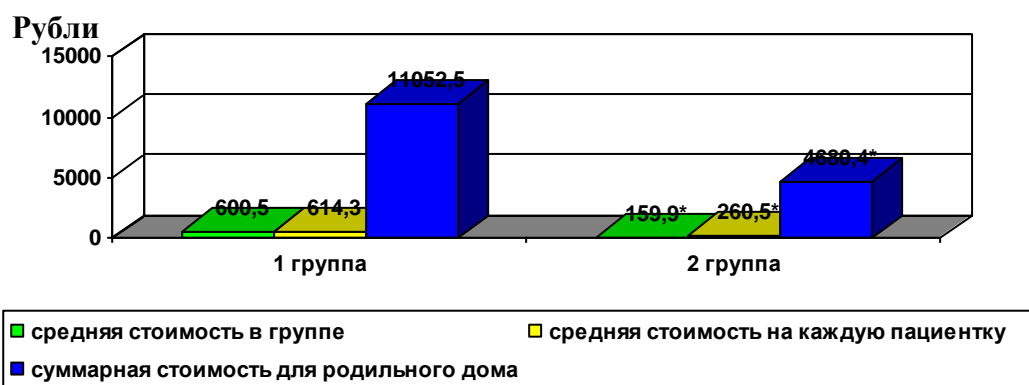
При анализе длительности кровотечения и показателей коагуляции в группах исследования нами не было выявлено достоверных различий по группам.

При анализе дозы вводимого гемостатического препарата было выявлено, что доза Амбена колебалась от 100 до 300 мг (10-30 мл) и в среднем составила  $123 \pm 18$  мг. Доза же транексамовой кислоты колебалась от 500 до 1500 мг (10-30 мл) и в среднем составила  $978 \pm 49$  мг. Необходимо отметить, что оба препарата имеют форму выпуска в виде ампул по 5 мл для внутривенного (или внутримышечного введения – для препарата **Амбен®**), в 1 мл при этом содержится 10 мг **Амбена®** или 50 мг транексамовой кислоты. Таким образом, дозы препаратов (в мл) не имели достоверных различий по группам ( $p > 0,05$ ).

Однако, наиболее важным, на наш взгляд, явился фармакоэкономический анализ применения вышеописанных гемостатических препаратов.

Рисунок 4.

#### Фармакоэкономический анализ в группах исследования.



\*- $p < 0,05$  - различия статистически достоверны по сравнению с 1 группой.

Если анализировать стоимость средней дозы транексамовой кислоты, использованной в 1 группе исследования, то она составила  $600,5 \pm 30$  рублей, тогда как во 2 группе исследования стоимость средней дозы препарата **препарата Амбен®** составила  $159,9 \pm 23$  рубля, что в 3,76 раза ниже по сравнению с 1 группой ( $p < 0,05$ ). Аналогичные данные получены и при анализе общей стоимости суммарных доз препаратов, а также средней стоимости препарата, потраченного на одну пациентку (рисунок 4).

**Выводы:** таким образом, на основании проведенного исследования можно с уверенностью говорить о сравнимой клинической эффективности различных гемостатических препаратов с антифибринолитической активностью (**Амбен®** и транексамовая кислота) в составе комплексных мероприятий. Это позволяет рекомендовать их равное включение в алгоритм этапных мероприятий по остановке кровотечения в раннем и позднем послеродовых периодах. Однако, фармакоэкономический анализ показал существенное снижение стоимости лечения одной пациентки и суммарных затрат родильного дома при применении **препарата Амбен®**.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Национальное руководство: акушерство. Под ред. Г.М. Савельевой, Э.К. Айламазяна, В.Е. Радзинского/ ГЭОТАР- Медиа, М., 2008.
2. Серов В.Н. Пути снижения материнской смертности в Российской Федерации // Журнал Росс. общест. акушер. гинекол. – 2008. – №3. – С.3–5.
3. Радзинский В.Е. и др. Современные подходы к лечению послеродовых акушерских кровотечений // Акушерство и гинекология. – 2008. – N 3. – С.25–30.
4. Henrich W., Surbek D., Kainer F. et al. Diagnosis and treatment of peripartum bleeding. // J Perinat. Med. – 2008. – V.36. №6. – P.467–478.

5. Трифонова Н.С., Ищенко А.А. Современные методы терапии акушерских кровотечений // Акушерство и гинекология. – 2008. – N 3. –С. 7–10.
6. Baudo F., Caimi T.M., Mostarda G. et al. Critical bleeding in pregnancy: a novel therapeutic approach to bleeding // Minerva Anesthesiol. – 2006. – V. 72.– P.389 – 393.
7. Ramanathan G., Arulkumaran S. Postpartum hemorrhage. // J Obstet Gynaecol Can. – 2006. – V.28, №11. – P. 967–973.
8. Reynders FC, Senten L, Tjaima W, Jacquemyn Y. Postpartum hemorrhage: practical approach to a lifethreatening complication // Clin Exp Obstet Gynecol.– 2006. – V.33. – P.81 –84.
9. As A.K., Hagen P., Webb J.B. Tranexamic acid in the management of postpartum hemorrhage // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1996. – Vol.103. – P. 1250–1251.
10. Langenbach, C. Misoprostol in preventing postpartum hemorrhage: a metaanalysis // Intern. J. Gynecol. Obstet. – 2006. – Vol. 92. – P. 10–18.