

ЗУПИНЯЄ КРОВОТЕЧУ, РЯТУЄ ЖИТТЯ!



1 терапевтична доза
ГРАМ
в одній ампулі

- В 26 разів активніша від амінокапронової кислоти та в 10 разів потужніша за етамзілат!*
- Високий профіль безпеки**
- До 60% зменшує смертність від кровотечі внаслідок травм і хірургічних втручань без збільшення ризику тромбозів***

*порівняно з амінокапроновою кислотою (Levy JH: Antifibrinolytics: e-Aminocaproic acid, Tranexamic Acid and Aprotinin. The Internet Journal of Anesthesiology 1997; Voll N2: <http://www.ispub.com/journals/IJA/VollN2/antifibr.htm>) **порівняно з амінокапроновою кислотою та апротініном (E. Ortmann et al. / Br. J. Anaesth. (2013); M.A. Halanski et al. / Spine Deformity 2 (2014) 191-197)

***Anaesthesia. 2015 Jan;70 Suppl 1:50-3, e18. doi: 10.1111/anae.12910

Склад: діюча речовина: транексамова кислота; 1 мл розчину містить транексамової кислоти 100 мг; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або ледь жовтувата рідина.

Фармакотерапевтична група. Антигеморагічні засоби, антифібринолітичні амінокислоти. Інгібітори фібрinolізу

Код АТХ B02A A02.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Антифібринолітичний засіб. Транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібрinolітину (плазміногену) та його перетворення на фібрinolітин (плазміні). Має місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечках, пов'язаних із підвищенням фібрinolізу (патологія тромбоцитів, менорагія). Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування можливе тільки у разі нагальної необхідності. Спосіб застосування і дози. Сангеру вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю введення 1 мл/хв. При місцевому фібрinolізі рекомендується введення препарату в дозі 200-500 мг внутрішньовенно повільно 2-3 рази на добу. При генералізованому фібрinolізі вводять у разовій дозі 15 мг/кг маси тіла внутрішньовенно повільно кожні 6-8 годин. При простатектомії вводять під час операції 1 г лотим по 1 г кожні 6 годин протягом 3 днів, після чого переходити на прийом таблетованої форми транексамової кислоти до зникнення макрогематурії. Передозування. Симптоми: запаморочення, головний біль, артеріальна гіпотензія та судороги. Судороги, як правило, частіше розвиваються при збільшенні дози. Лікування: симптоматична терапія. Показаний форсований діурез. Необхідно підтримувати водно-сольовий баланс. Побічні реакції. З боку шкіри і підшкірної клітковини: алергічний дерматит. З боку травного тракту: діарея, блювота, нудота. З боку нервової системи: судороги. З боку органів зору: порушення зору, виключаючи порушення сприйняття кольору. З боку судин: слабкість, артеріальна гіпотензія з можливістю втратою свідомості, артеріальна або венозна емболія. З боку імунної системи: алергічні реакції, виключаючи анафілаксію. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати за температури не вище 25 °С. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 5 мл або по 10 мл в ампулі. По 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. По 10 мл у флаконі. По 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. По 10 мл у флаконі. По 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм». Місце знаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 16030, м. Черкаси, вул. Вербовецького, 108. Тел. (044) 261-01-01. Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції по застосуванню.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для професійної діяльності лікарів та провізорів. PC № UA / 14282/01/01 від 12.03.2015 р. до 12.03.2020 р.

 **ЮРІЯ-ФАРМ**
www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
Адреса: 03141, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua



Заболевания крови и беременность: роль и основные задачи акушера-гинеколога

28-29 сентября в г. Киеве при поддержке Национального института рака состоялась I Международная конференция «Тромбоз и гемостаз в онкологии». За два дня работы конференции всем участникам была предоставлена возможность ознакомиться с наиболее актуальными вопросами современной онкологии и гематологии, узнать о новых разработках и открытиях. Они могли не только познакомиться с презентациями докладов специалистов международного уровня, гостей из ближнего и дальнего зарубежья, а также отечественных экспертов, но и поучаствовать в оживленных дискуссиях по самым важным темам, которые освещались в рамках этого масштабного события.

Заболевания системы крови при наличии онкопатологии уже сами по себе являются очень серьезной проблемой, однако насколько опасным может быть данное сочетание во время беременности, какую угрозу оно представляет здоровью и жизни матери и ребенка и какая терапевтическая тактика будет оптимальной в данном случае?

Чтобы получить ответ на эти и многие другие вопросы, предлагаем нашим читателям ознакомиться с докладом руководителя отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Юлии Владимировны Давыдовой.

За последние 8 лет в Украине резко увеличилось количество случаев заболеваний системы крови (гемобластозы, миелолифферативный синдром – МПС, тромбоцитопения, анемия, венозная тромбоэмболия, антифосфолипидный синдром – АФС) у беременных онкологического профиля. Следует отметить, что каждое из данных нарушений ассоциировано с высоким риском потери беременности и только усугубляется такими распространенными в клинике экстрагенитальной патологии проблемами, как относительная гиперкоагуляция, сложность определения метода лечения предшествующих состояний, а также риск для плода, связанный с проведением полихимиотерапии (ПХТ).

В соответствии с основными темами, рассмотренными на конгрессе Международного общества тромбозов и гемостаза, состоявшемся в Берлине (ISTH, 2017), наиболее актуальными вопросами и первоочередными задачами, требующими решения, являются: ведение беременности и родов у женщин с врожденными нарушениями свертывающей системы крови; антикоагулянтная терапия во время беременности и родов, а также в послеродовом периоде; дефицит антитромбина во время беременности; тромбоцитопения во время беременности (иммунная тромбоцитопеническая пурпура – ИТП, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – ТТП, вторичная тромбоцитопения); ведение коагулопатий при массивных акушерских кровотечениях; ведение женщин

репродуктивного возраста, принимающих прямые антикоагулянты.

Заболевания крови у беременных представляют собой масштабную проблему не только в Украине, но и во всем мире. В нашей стране существует ряд определенных обстоятельств, так или иначе усугубляющих проблему ведения пациенток с данным видом патологии. Так, несмотря на то что для такого распространенного патологического состояния, как железодефицитная анемия (ЖДА), существует национальный протокол, указаны варианты лечения, все же отмечается инертность принятия решений об обследовании, лечении и контроле его эффективности. Не следует забывать и о редко встречающихся, но не менее серьезных состояниях (ИТП, ТТП, гемобластозы, лимфомы, МПС), в отношении которых список проблем гораздо длиннее: нет ни национального протокола, ни практических рекомендаций (есть только публикация «Практикум по экстрагенитальной патологии» для ведения пациенток с тромбоцитопенией при беременности); отсутствуют регистры и возможность длительного наблюдения; не разработан единый подход к стратегии и тактике лечения; возможность проводить дорогостоящую химиотерапию имеют только областные онкологические диспансеры; единственная в системе НАМН Украины мультидисциплинарная команда, занимающаяся оказанием квалифицированной медицинской помощи беременным пациенткам группы

риска, работает в ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (в связи с чем там наблюдается большой наплыв пациенток с данными видами нарушений).

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) обусловлен рядом факторов, которые можно условно разделить на три категории: связанные с пациентом (в частности, беременность), с онкологическим процессом (повышенная вязкость крови, непредсказуемость пролиферативного процесса) или с лечением (ПХТ, нейтропения, тромбоцитопения, анемии хронических заболеваний – АХЗ, ЖДА). Кроме того, следует учитывать еще один дополнительный фактор риска тромбоза в акушерской практике, а именно длительность кесарева сечения >30 мин под общей анестезией (ISTH, 2017).

Для определения степени риска развития ВТЭ во время беременности рекомендуется использовать шкалу количественной оценки риска Schoenbeck (табл. 1).

В зависимости от суммы баллов тактика тромбопрофилактики основывается на назначении антикоагулянтов прямого действия – низкомолекулярных гепаринов (НМГ), в частности эноксапарина натрия – и должна учитывать следующие рекомендации: <1 балла – не назначается, 1-1,5 – назначается



Ю.В. Давыдова

через 6 недель после родов, 2-2,5 – с 28-й недели до родов или через 6 недель после, 3 – с первого триместра до родов или после 6-й недели.

В соответствии с тактикой тромбопрофилактики при тромбоцитопениях, опубликованной в работе J. Lee (2009), редукцию дозы эноксапарина натрия следует осуществлять при уровне тромбоцитов <50 × 10⁹/л, а именно: при 20-50 × 10⁹/л дозу следует снизить на 50%, при <20 × 10⁹/л – дозу снизить до профилактической (антикоагулянтная терапия НМГ в терапевтических дозах не вызывает кровотечения, если был устранен его источник) или прекратить введение эноксапарина натрия. При острой ВТЭ следует рассмотреть возможность переливания тромбоконцентрата.

Для оценки эффективности тромбопрофилактики мы предлагаем использовать критерии, которые применяются сегодня в отделении акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (табл. 2).

Что же касается риска ВТЭ у онкологических больных, получающих ПХТ, то в данном случае наиболее целесообразной является его оценка по шкале Khogana (A.A. Khogana et al., 2014). Согласно этой шкале, наиболее высокий риск (2 балла) наблюдается у пациентов с раком поджелудочной железы и желудка (относительный риск – ОР = 4,3; 1,2-15,6), средний

Продолжение на стр. 6.

Фактор риска	Баллы
Возраст >35 лет	0,5
Масса тела >120 кг	0,5
Эпизод ВТЭ у родственников первой и второй степени	0,5
Предыдущий неакушерский спровоцированный эпизод ВТЭ	1
Предыдущий неакушерский неспровоцированный эпизод ВТЭ	2
Предыдущий эпизод ВТЭ на фоне приема оральных контрацептивов	2
Предыдущий акушерский эпизод ВТЭ	2
Дефицит антитромбина	3
Дефицит протейна С	1,5
Дефицит протейна S	1
Мутация фактора V (фактора Лейдена)	1
Мутация протромбина (G20210A)	1
Антифосфолипидные антитела	1

Критерий	Показатель
Тромбиновое время	9,9
Активированное частичное тромбопластиновое время	35,9
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	9
XIIa-зависимый фибринолиз	58
Фибриноген	4,5
Протеин С	1,51
Антитромбин III	97
Лебетоксовый тест	42,3
Анцистроновый тест	34,3
Эхитоксовый тест	64,4
Анти-Ха	0,24
Международное нормализованное отношение	0,7
Протромбиновое время	13,5

Примечание: активность свертывания крови по внутреннему пути в границах нормы, по внешнему – незначительно ускорена на фоне умеренно выраженной гиперфибриногемии. Активность собственной антикоагулянтной системы сохранена. Фибринолитическая активность значительно снижена. Степень выраженности анти-Ха-активности умеренная и соответствует назначению профилактических доз НМГ [0,1-0,3 мг/кг].

Заболевания крови и беременность: роль и основные задачи акушера-гинеколога

Продолжение. Начало на стр. 5.

(1 балл) – с раком легких, наличием лимфом или онкогинекологической патологии (яичники, мочевого пузыря; ОР 1,5; 0,9-2,7). К средней степени риска (1 балл) также следует отнести уровень тромбоцитов $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$ (ОР 1,8; 1,1-3,2), гемоглобина (Hb) $< 100 \text{ г/л}$ (ОР 2,4; 1,4-4,2), лейкоцитов $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$ (ОР 2,2; 1,2-4), а также высокий индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$. Таким образом, при сумме баллов 1-2 риск развития ВТЭ будет средним, в то время как при ≥ 3 – очень высоким.

Особенно важно помнить о риске тромбообразования при лейкозах, требующих назначения препаратов железа (Суфер®) и рекомбинантного тромбозина человека – рч-ТПО (Эмаплаг).

Частота острого лейкоза во время беременности составляет 1 случай на 75 000 беременностей. В ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» за последние 2 года было зарегистрировано 4 случая острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) и 3 – острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Родоразрешение у этих пациенток проводилось на сроках 30-32 недели, 3 пациенткам с ОМЛ и 1 с ОЛЛ было выполнено кесарево сечение с последующей ПХТ. ПХТ до родоразрешения получили 1 пациентка с ОМЛ и 2 – с ОЛЛ. С тактикой ведения пациенток с ОМЛ предлагаем ознакомиться на примере клинического случая.

Клинический случай 1

Пациентка 3., возраст 35 лет, первая беременность, наступившая после 9 лет бесплодия. На сроке 30 недель была выявлена анемия (Hb – 82 г/л, тромбоциты – $12 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $68 \times 10^9/\text{л}$). ОМЛ подтвержден по данным стеральной пункции. На сроке 32 недели направлена в отделение акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Принято решение о родоразрешении с последующей ПХТ.

На сроке 33 недели было выполнено elective кесарево сечение (мальчик с массой тела 2020 г, рост 41 см, 5-6 баллов по шкале Апгар).

Перед кесаревым сечением была проведена санация родовых путей с применением вагинального геля на основе гиалуроновой кислоты – Гинодек. Ушивание подкожной жировой клетчатки и кожи производилось отдельными швами. В качестве первой линии терапии было выбрано медикаментозное лечение линезолидом (Линелид) в комбинации с цефтриаксоном. Антибактериальная терапия резерва – Грандазол®. Цефтриаксон и Грандазол® также назначались и после первого курса ПХТ.

Использованы методики, минимизирующие кровопотерю: Сангера после извлечения плода в целом плодном пузыре, коагуляция, карбетоцин в/в, терлипрессин в область плацентарной площадки и углы разреза на матке.

Программа Patient Blood Management: тромбоконцентрат 3 дозы, Октаплекс, НМГ (эноксапарин натрия) с момента

постановки диагноза ОМЛ и на протяжении 6 недель после родов. Суфер® 1 раз в 5 дней в/в. При переводе в отделение гематологии: Hb – 98 г/л, тромбоциты – $80 \times 10^9/\text{л}$.

Возвращаясь к вопросу тромбоцитопении при беременности, отметим, что наиболее частые причины ее развития, как правило, ассоциированы с гестационной тромбоцитопенией, тяжелой преэклампсией, HELLP-синдромом, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС-синдромом) либо с ИТП.

В случае ИТП родоразрешение следует проводить с обязательным учетом порога уровня тромбоцитов, необходимого для благоприятного исхода:

- $> 30 \times 10^9/\text{л}$ – родоразрешение через естественные родовые пути;
- $> 50 \times 10^9/\text{л}$ – абдоминальное родоразрешение;
- $> 80 \times 10^9/\text{л}$ – родоразрешение под эпидуральной анестезией.

В роли редких причин выступают АФС, системная красная волчанка, гемолитический уремический синдром, болезнь Виллебранда типа 2б, фоллиево-дефицитные состояния, вирус иммунодефицита человека, гемобластозы, лимфомы, МПС и врожденная тромбоцитопения.

В соответствии с тактикой родоразрешения, применяемой в ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», кесарево сечение у женщин с ИТП выполняется только по акушерским показаниям. Новорожденным проводится мониторинг уровня тромбоцитов в послеродовом периоде. При этом всегда необходимо оценивать значительный риск для матери при проведении кесарева сечения в сравнении с естественным родоразрешением. Эпизиотомии следует избегать. Для профилактики инфицирования и травматизации родовых путей институт с 2015 г. активно применяет в ведении родов вагинальный гель Гинодек. Тактика терапевтического подхода при ИТП изложена в следующем клиническом случае.

Клинический случай 2

Пациентка М., первая беременность. На сроке 26 недель была впервые обнаружена тромбоцитопения (уровень тромбоцитов $25 \times 10^9/\text{л}$). Диагноз ИТП подтвержден по данным стеральной пункции. Была назначена терапия преднизолоном – без эффекта. Направлена в отделение акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» на сроке 28 недель.

В качестве терапии первой линии на сроке 28-29 недель был назначен преднизолон (1 мг/кг 1 раз в сутки) и внутривенные формы иммуноглобулина (1 г/кг). Вторая линия терапии включала:

- на сроке 30-31 неделя – комбинированные кортикостероиды, внутривенные формы иммуноглобулина;
- на сроке 31 неделя – комбинированные кортикостероиды, внутривенные

формы иммуноглобулина в комбинации с рч-ТПО в таблетированной форме и инфузии транексамовой кислоты (Сангера);

- на сроке 32 недели – таблетированная форма рч-ТПО и инфузии транексамовой кислоты (Сангера);

- на сроке 33 недели – таблетированная форма рч-ТПО и иммуносупрессант азатиоприн.

На сроке 33 недели было проведено плановое кесарево сечение (девочка с массой тела 2300 г, рост 44 см). Ушивание подкожной жировой клетчатки и кожи производилось отдельными швами.

В послеродовой период была проведена терапия с применением тромбоконцентрата в комбинации с транексамовой кислотой – Сангера (единичные тромбоциты в мазке крови, геморрагические симптомы положительные, полость матки сомкнута, жидкость в малом тазу отсутствует), после – пульс-терапия в комбинации с препаратом Сангера (клиническая картина и уровень тромбоцитов не изменились) и назначение рч-ТПО (Эмаплаг) в дозе 300 ед/кг парентерально в сочетании с Сангера и комплексом моноклональных антител – ритуксимабом – 1 раз в неделю (единичные тромбоциты в мазке крови, единичные тромбоциты отсутствуют в мазке крови, уровень тромбоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$). Пациентка выписана из отделения Украинского научного центра радиационной медицины на 32-е сутки, всего было проведено 4 курса ритуксимаба. Уровень тромбоцитов при выписке составил $60 \times 10^9/\text{л}$. При контроле тромбоцитов у новорожденной тромбоцитопения выявлено не было.

Целесообразность применения представителей нового поколения препаратов рч-ТПО для в/в введения (Эмаплаг), а также профиль их безопасности и терапевтическая эффективность при коррекции тромбоцитопенических состояний во время беременности были продемонстрированы в недавнем обширном мультицентровом открытом несравнительном исследовании (Z. Kong, P. Qin, S. Xiao et al., 2017). Как показали его результаты, рч-ТПО для в/в введения (Эмаплаг) является надежным, безопасным, эффективным и быстродействующим средством лечения пациенток с ИТП, особенно в случае невосприимчивости к основным методам терапии или к переливанию донорского тромбоконцентрата. Также было доказано, что рч-ТПО не проникает через плацентарный барьер.

Переливание компонентов крови – довольно распространенная тактика, которая тем не менее ассоциируется с определенным количеством так называемых подводных камней. К ним следует отнести риск вирусной инфекции, тромбоза, аллергических и анафилактических реакций, рефрактерность, аллоиммунизацию, а также отсутствие необходимого количества тромбоконцентрата.

У женщин с ИТП длительность жизни донорских тромбоцитов снижена,

так как антитромбоцитарные антитела крепятся к донорским клеткам. Поэтому пациенткам с ИТП необходимо переливать 6-8 доз тромбоцитов для контроля гемостаза. Одна доза тромбоконцентрата содержит $0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов, а одна доза тромбоцитарной массы от одного донора – около $4,0 \times 10^{11}$.

Инфузия донорских тромбоцитов при аутоиммунных тромбоцитопениях связана с определенными трудностями, поскольку тромбоциты донора могут быть уничтожены аутоиммунными антителами. Единственной рациональной альтернативой при этом будет назначение парентеральных форм рч-ТПО. К введению донорских тромбоцитов прибегают в случае возникновения жизнеугрожающего кровотечения, при уровне тромбоцитов на момент начала родов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ или при необходимости проведения кесарева сечения и уровне тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$.

Программа Patient Blood Management в клинике беременности высокого риска при предполагаемой дате родов < 14 дней и абдоминальном родоразрешении, «цианотичном» пороке сердца, функциональном классе хронической сердечной недостаточности $> \text{II}$ по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA $> \text{II}$), наличии гемобластозов, лимфом, аутоиммунной патологии в сочетании с тромбоцитопенией, АХЗ, многоплодной беременностью или предлежании плаценты на фоне уровня Hb $< 95 \text{ г/л}$ требует быстрого насыщения депо железа, парентерального введения сахара железа до и после родов, а также применения высоких доз железа после родов. В случае если уровень тромбоцитов составляет $< 10 \times 10^9/\text{л}$, крайне рекомендовано назначение рч-ТПО для парентерального применения (Эмаплаг), а также таблетированные формы рч-ТПО.

В завершение следует подчеркнуть, что заболевания крови у беременных представляют собой серьезную медико-социальную проблему, поскольку ассоциируются с высоким риском тромбоэмболических, геморрагических и инфекционных осложнений. Такие состояния, как анемия и тромбоцитопения, являются основной причиной снижения иммунитета, повышенного риска септических осложнений, снижения сократительной способности матки, гипотонии, атонии, кровотечения. Они лежат в основе повышенной кровопотери и развития послеродовой депрессии, а также ассоциированы с высоким риском преждевременных родов и гипертензивных осложнений беременности.

Решение проблем, связанных с наличием данных патологических состояний во время беременности, особенно на фоне онкологического заболевания, – задача прежде всего акушера-гинеколога, поэтому его присутствие в составе мультидисциплинарной команды является обязательным. Кроме того, в нее также должны входить гематолог и специалист по ведению экстрагенитальной патологии терапевтического профиля. Именно такой состав должен осуществлять прекоцепционное консультирование пациентки, вести ее во время беременности, родов и после родоразрешения, а также обеспечивать модификацию терапии основного заболевания в период гестации.

Подготовил **Антон Вовчек**

