

¹ Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазии, Москва

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва

⁴ Российский университет дружбы народов, Москва

⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Профилактика и лечение гинекологических кровотечений в амбулаторной практике – фокус на аномальные маточные кровотечения и патологию шейки матки

С.И. Роговская, д.м.н., проф.¹, Н.М. Подзолкова, д.м.н., проф.², Л.И. Короленкова, д.м.н.^{3,4}, А.В. Ледина, д.м.н.⁴, А.В. Фириченко, д.м.н.⁵

Адрес для переписки: Антонина Виталиевна Ледина, antoninaledina@yandex.ru

Для цитирования: Роговская С.И., Подзолкова Н.М., Короленкова Л.И. и др. Профилактика и лечение гинекологических кровотечений в амбулаторной практике – фокус на аномальные маточные кровотечения и патологию шейки матки // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 7. С. 30–38.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-7-30-38

В статье рассмотрены вопросы профилактики и терапии аномальных маточных кровотечений и кровотечений, связанных с инструментальными лечебно-диагностическими манипуляциями на шейке матки. Приводятся рекомендации международных и отечественных профессиональных сообществ, в которых отмечается целесообразность назначения в таких случаях транексамовой кислоты.

Ключевые слова: маточные кровотечения, клинические рекомендации, антифибринолитические средства, транексамовая кислота

Эпидемиология

Кровотечения в акушерстве и гинекологии – актуальная проблема, с которой сталкиваются специалисты во всем мире [1–4]. Наиболее распространенный тип кровотечения в гинекологии – аномальные маточные кровотечения (АМК), к которым относятся меноррагии, метроррагии, межменструальные кровотечения, нерегулярные менструации, «прорывные» маточные кровотечения на фоне приема эстрогенов/гестагенов, а также кровотечения, возникающие в перименопаузе [5].

В возрасте от 18 до 35 лет 11–13% женщин страдают от патологических маточных кровотечений,

к 36–40 годам данный показатель возрастает до 24%, достигая 50% в перименопаузе [1]. Около 20–30% всех визитов к гинекологу женщин репродуктивного возраста обусловлены АМК (чаще всего обильными менструальными кровотечениями, на которые приходится 14–25% случаев), а в период менопаузального перехода – уже до 70% всех обращений. АМК входят в число основных причин железодефицитных анемий, снижают работоспособность, социальное функционирование и качество жизни женщин [6–8].

Классификация

В 2018 г. Международная федерация гинекологии и акушерства

обновила классификацию АМК у женщин репродуктивного возраста, сделав акцент на клинические характеристики кровотечения: обильность, частоту, регулярность и продолжительность (табл. 1) [2, 9]. В соответствии с классификацией PALM-COEIN выделяют девять основных категорий АМК в репродуктивном возрасте: четыре из них обусловлены органическими причинами (эндометриальный полип, аденомиоз, лейомиома, малигнизация или гиперплазия), а пять – неорганическими нарушениями (коагулопатия, овуляторная дисфункция, функциональные изменения эндометрия, ятрогенные и еще не классифицированные АМК). Аббревиатура PALM-COEIN составлена из первых букв перечисленных категорий [3].

Лечение

При АМК в репродуктивном периоде, не связанных с органической патологией эндо- и миометрия, в качестве первой линии терапии рекомендуется проводить негормональное (нестероидные противовоспалительные препараты и/или антифибринолитики)



Таблица 1. Характеристики АМК у женщин репродуктивного возраста

Параметр	Норма	Патология
Частота менструальных кровотечений	От 24 до 38 дней	Отсутствие кровотечения (аменорея) Редкие кровотечения (периодичность более 38 дней) Частые (периодичность менее 24 дней)
Продолжительность менструального кровотечения	До восьми дней	Более восьми дней
Регулярность менструального кровотечения	Нормальные или регулярные кровотечения (вариабельность частоты $\leq 7-9$ дней)*	Нерегулярные ($\geq 8-10$ дней)*
Обильность кровопотери (определяется пациенткой)	Нормальная	Незначительная кровопотеря Обильная кровопотеря
Межменструальные кровотечения (эпизоды кровотечений между циклическими менструациями)	Отсутствуют	Эпизодические (непредсказуемые): ■ в начале цикла; ■ в середине цикла; ■ в конце цикла
«Прорывные» кровотечения на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов, применения пластырей, инъекций и влагалищных колец, содержащих эстрогеновый и прогестагеновый компонент	Неприменимо (для женщин, не получающих данные препараты) Отсутствуют (для женщин, получающих данные препараты)	«Прорывные» маточные кровотечения

* Разница в продолжительности самого длительного и самого короткого менструального цикла. У женщин 18–25 лет допустима разница ≤ 9 дней, 26–41 год – ≤ 7 дней, 42–45 лет – ≤ 9 дней [9].

Таблица 2. Сравнительная оценка эффективности различных медикаментозных средств в терапии АМК

Сравнение методов лечения	Уменьшение менструального кровотечения	Дополнительные свойства	Побочное действие (тошнота, головная боль, гастроинтестинальные проявления)
ТК и плацебо	Достоверно более выражено на фоне ТК	Значительное уменьшение частоты и выраженности сопутствующих симптомов на фоне ТК	Нет различий
ТК и оральные прогестины	Достоверно более выражено на фоне ТК (47–54%) в отличие от оральных прогестинов (3,6–32–50% в зависимости от овуляции)	Уменьшение частоты и выраженности сопутствующих симптомов на фоне ТК	Нет различий
ТК и этамзилат	Достоверно более выражено на фоне ТК (54%) в отличие от этамзилата (20%)	Тенденция к уменьшению частоты и выраженности сопутствующих симптомов на фоне ТК	Нет различий
ТК и нестероидные противовоспалительные препараты	Достоверно более выражено на фоне ТК (53–54%) в отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (20–24%)	Нет достоверного различия в облегчении симптомов протекания менструаций	Нет различий

и гормональное медикаментозное лечение, позволяющее сохранить репродуктивную функцию [10]. По мнению экспертов Американской коллегии акушеров и гинекологов, к препаратам первой линии в данном случае (если не установлены конкретные причины кровотечения) относятся гормональные средства, в частности комбинированные оральные контрацептивы [11]. Однако применение препаратов, содержащих гормоны, ограничивает достаточно широкий список противопоказаний, в том числе высокий риск тромбозов.

Кроме того, для достижения гемостатического эффекта необходим одномоментный прием высокой дозы гормонов (четыре – шесть таблеток). Как известно, большие дозы эстрогенов повышают вязкость крови, уровень тромбоксана в тромбоцитах, нарушают тонус капилляров, в результате увеличивается риск тромбоемболических осложнений [12].

Альтернативой гормональным препаратам в высоких дозах служат негормональные препараты. Показано, что чем больше объем кровопотери, тем активнее тканевой

активатор пламиногена и запуск процесса фибринолиза, поэтому первой линией лечения кровотечения считаются именно ингибиторы перехода пламиногена в плазмин (антифибринолитики), и прежде всего транексамовая кислота (ТК), референтным препаратом которой в России является Транексам. Обратимо связываясь с пламиногеном, ТК блокирует в нем лизин-связывающие сайты, в результате чего плазмин (активная форма пламиногена) не может связываться с фибрином и оказывать литическое действие на фибриновые сгустки.

Это обеспечивает эффективный и длительный гемостаз, часто достаточный для регенерации сосудистой стенки [13–15].

Доказано, что ТК снижает объем кровопотери при АМК на 40–55% [16, 17]. По данным Е.В. Уваровой (НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова), ТК имеет очевидные преимущества перед препаратами других фармацевтических групп при лечении АМК, в частности оральными прогестинами, нестероидными противовоспалительными препаратами и этамзилатом (табл. 2) [18]. В 2009 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило ТК для назначения женщинам, страдающим АМК и вторичными овуляторными расстройствами. В нашей стране ТК зарегистрирована для терапии АМК у женщин и девушек-подростков [19].

Следует отметить, что в России до 2000-х гг. при АМК традиционно проводилась длительная терапия такими гемостатическими средствами, как этамзилат (Дизинон) и менадион (Викасол). Этамзилат, стимулирующий агрегацию тромбоцитов [20], применяется при небольших паренхиматозных и капиллярных кровотечениях, что характерно больше, например, для офтальмологии. Его доказательная база в отношении лечения и профилактики любых кровотечений (и маточных, и другой локализации) в гинекологии и акушерстве ставится под сомнение. В целом ряде клинических исследований

было продемонстрировано, что этамзилат не способен остановить кровотечение из сосудов среднего и крупного калибра и тем более сосудов матки [18, 21–25]. Согласно международным рекомендациям Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании, при маточных кровотечениях этамзилат малоэффективен (кровопотеря снижается только на 0–20%), вследствие чего не рекомендован для клинического использования в акушерстве и гинекологии [7, 10, 24]. В клиническом исследовании, проведенном в Великобритании, было установлено, что у пациенток с АМК терапия этамзилатом оказалась неэффективной, в то время как назначение ТК (по 1 г три-четыре раза в сутки) достоверно снизило объем кровопотери более чем в два раза [22].

Аналог витамина К (менадион, препарат Викасол) стимулирует свертывание крови, но не ингибирует фибринолиз, поэтому его эффект незначителен, а время наступления действия значительно отсрочено, кроме того, велик риск рецидива кровотечения [25]. Использовать Викасол для гемостатического эффекта при АМК целесообразно только в случае дефицита витамина К, что весьма редко встречается в клинической практике. В инструкции по применению препарата указано, что его назначение возможно «в составе комплексной терапии дисфункциональных маточных кровотечений», хотя ссылки на протоколы клинических исследований на эту тему отсутствуют.

Несмотря на все вышесказанное, значительная часть российских гинекологов, по данным исследовательской компании Ipsos, нередко назначает привычные «старые» препараты Дизинон и Викасол, которые не входят в основные стандарты лечения и клинические рекомендации (рис. 1).

ТК, будучи эффективным средством для профилактики и терапии кровотечений, включена в большинство отечественных и международных клинических рекомендаций [10, 11, 26, 27], в частности в евро-

пейские клинические руководства по лечению кровотечения в акушерстве и гинекологии и других клинических областях (в том числе анестезиологии и травматологии) [27].

Клинические рекомендации, утвержденные российскими профессиональными ассоциациями и Минздравом России, по многим позициям совпадают с зарубежными [28–30]. Приоритетный на сегодняшний день препарат негормональной терапии АМК – ТК, которая включена в клинические рекомендации по профилактике и лечению кровотечений в гинекологии и акушерстве, разработанные ведущими отечественными врачебными ассоциациями: Российским обществом акушеров-гинекологов, Ассоциацией акушерских анестезиологов-реаниматологов и Федерацией анестезиологов и реаниматологов [29].

В качестве средства первой линии ТК входит в стандарты терапии Минздрава России для лечения кровотечений при миоме матки (до 4 г/сут в течение пяти дней) [31], самопроизвольном выкидыше (при обильных кровотечениях – внутривенно капельно 1,5 г/сут в течение трех дней, при умеренных – перорально по 500 мг три раза в день в течение пяти – семи дней) [32], внематочной беременности, в том числе для терапии геморрагического шока, в тех же дозах в составе комплексной инфузионной и трансфузионной терапии [33].

ТК также включена в стандарты первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи при маточных кровотечениях пубертатного периода [34, 35]. В соответствии с рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов, доза ТК (Транексам) для лечения АМК пубертатного периода составляет 1–1,5 г (в течение первого часа терапии), далее по 0,5–1,5 г перорально три-четыре раза в сутки (суточная доза не должна превышать 6 г) в течение четырех-пяти дней до полной остановки кровотечения. При АМК пубертатного периода возможно внутривенное капельное введение Транексама в дозе 10–15 мг/кг (не более 600 мг) + 200 мл

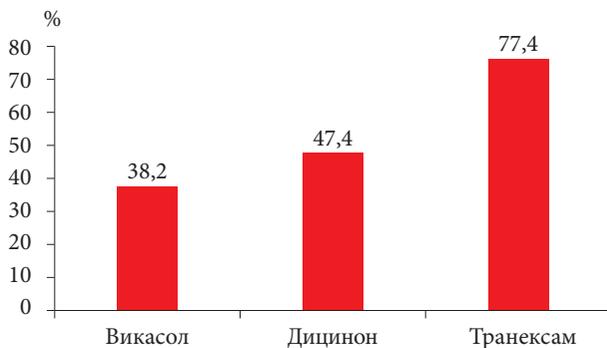


Рис. 1. Частота назначения российскими гинекологами негормональной терапии при АМК в 2019 г. (в 12,7% случаев применялись одновременно два или три гемостатических препарата)



0,9%-ного натрия хлорида в течение первого часа, затем капельное введение по 500 мг каждые шесть – восемь часов [18, 34].

На клинической базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета было проведено клиническое исследование эффективности и безопасности гемостатической терапии препаратами Транексам и Дицинон у девочек 10–17 лет с маточными кровотечениями пубертатного периода [36]. И если Дицинон исследователи назначали в стандартной дозе 750 мг/сут, то Транексам – в дозе, которая была в четыре раза меньше указанной в инструкции – всего 750 мг/сут вместо 3 г/сут. Но даже в таких условиях эффективность Транексама в исследовании была на 20% выше, а количество понедобившихся прокладок пациенткам в группе лечения Транексамом на 27% меньше, чем в группе, получавшей терапию Дициноном.

Транексам разрешен к применению при беременности с доказанной высокой безопасностью у данной категории пациенток [37]. В исследовании Н.К. Тетрашвили и соавт. (НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова) было показано, что у 220 беременных с кровотечением и начавшимся выкидышем Транексам останавливал кровотечение на вторые сутки, а Дицинон – на шестые сутки. При этом продолжительность пребывания в стационаре у женщин, принимавших Транексам, была почти в два раза короче, чем у женщин, получавших Дицинон. Авторы пришли к выводу, что Транексам позволял быстро остановить кровотечение, способствовал регрессу гематом в полости матки, значительно сокращал время госпитализации и не повышал риск тромботических осложнений [37].

Лечение кровотечений после родов через естественные родовые пути – еще одно показание для назначения ТК. В частности, A.S. Ducloy-Bouthors и соавт. (2016) представили результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования, проведенного в 2005–2008 гг. на базе восьми акушерских стационаров во Франции [38].

Отмечен выраженный гемостатический эффект ТК у родильниц с объемом послеродовой кровопотери > 800 мл, что подтверждалось параметрами коагулограммы.

ТК также используют в профилактике и лечении кровотечения при операциях в акушерстве и гинекологии для блокады лизиса уже сформированного тромба. Ее эффективность подтверждена положительными результатами многочисленных рандомизированных контролируемых исследований. В частности, применение ТК существенно снижало объем кровопотери и риск гистерэктомии [39–41]. Кроме того, во всем мире хорошо известна эффективность ТК при малых гинекологических операциях и диагностических манипуляциях, которые широко распространены и уже стали выполняться амбулаторно (например, офисной гистероскопии).

Нужно также отметить, что, согласно клиническим исследованиям, ТК обладает анальгетическими и противовоспалительными свойствами [42, 43].

Большое количество исследований посвящено изучению безопасности ТК. Следует подчеркнуть, что частота нежелательных явлений была статистически незначимой во всех исследованиях [44]. Популяционные международные исследования не выявили связи между приемом ТК и повышенным риском развития венозной тромбоземболии, что лишний раз свидетельствует о безопасности ее широкого клинического использования [45].

Важный аспект успешной терапии АМК – актуальность разовой и суточной дозы ТК в соответствии с инструкцией по применению препарата и клиническими рекомендациями, а также соблюдение продолжительности курса приема. Показано, что суточная пероральная доза ТК 3–4,5 г обладает доказанным хорошим профилем эффективности и безопасности, при этом необходимая частота приема для поддержания терапевтической концентрации в сыворотке крови составляет три раза в день [19]. Однако, по результатам анализа

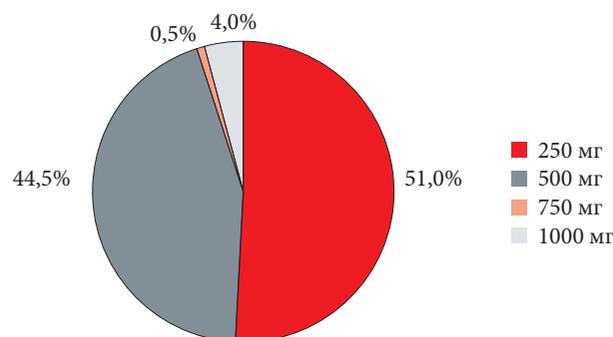


Рис. 2. Частота назначения различных разовых доз ТК российскими гинекологами в 2019 г.

назначений гемостатиков гинекологами в РФ, проведенного исследовательской компанией Ipsos в 2019 г., только 4% врачей назначали Транексам в дозах, указанных в инструкции (по 1 г три раза в день – суточная доза 3 г) (рис. 2). Важно еще раз подчеркнуть, что в РФ в соответствии с инструкцией по применению рекомендуемая доза Транексама составляет 1 г перорально три раза в день до купирования меноррагии, но не дольше четырех суток. При клинической необходимости возможно увеличить суточную дозу до 4 г (но прием не следует начинать до менструации) и продлить курс лечения до 7–12 дней. При этом длительность курса терапии, а также разовая, суточная и курсовая дозы ТК (препарата Транексам) в России де-факто равны или даже меньше, чем в Австралии, Японии, США, Великобритании и странах Евросоюза (рис. 3) [19, 46–50]. Нужно также отметить благоприятный фармакокинетический профиль ТК, который повышает эффективность лечения, и удобство применения препарата Транексам благодаря наличию нескольких форм выпуска – раствор 50 и 100 мг/мл, таблетки 250 и 500 мг [13–15].

Профилактика

Стоит упомянуть о другом, не столь опасном, виде кровотечений, с которыми сталкиваются акушеры-гинекологи, в частности кровотечениями из шейки матки во время и после различных диагностических и лечебных процедур: взятия биопсийного материала, абляции шейки

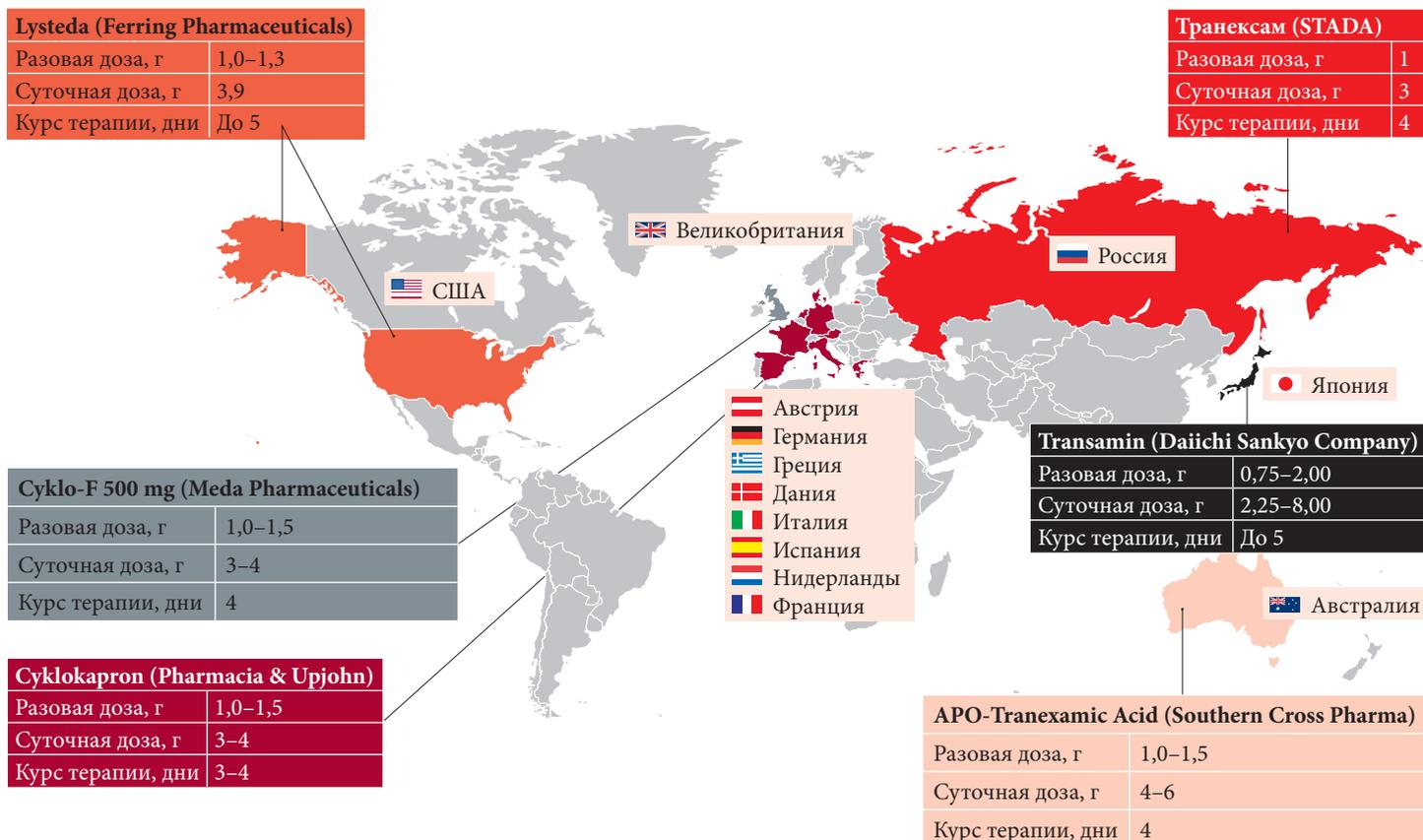


Рис. 3. Разовые, суточные дозы и длительность приема ТК при АМК в разных странах мира

матки любимыми методами, удаления мелких опухолей и генитальных кондилом, эксцизии/конизации шейки матки и кюретажа цервикального канала. К сожалению, данный вопрос недостаточно освещен в медицинской литературе, хотя очевидно, что востребованность указанных процедур значительная и будет только расти. Это связано с тем, что одним из основных показаний для проведения таких манипуляций является подозрение на дисплазию или рак шейки матки. Ежегодно в мире регистрируется 528 тыс. новых больных раком шейки матки и 266 тыс. смертей от этого заболевания. Широкое распространение рака шейки матки отмечено в развивающихся странах, на которые приходится 78% наблюдений. В России заболеваемость раком шейки матки не имеет тенденции к снижению, хотя он занимает третье место по распространенности среди злокачественных опухолей женской репродуктивной

системы после рака молочных желез и рака тела матки [51]. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, заболеваемость раком шейки матки в нашей стране увеличивается с каждым годом (рис. 4) [52]. Среди современных малотравматичных методов лечения дисплазии особо выделяют петлевую электрохирургическую эксцизию шейки матки (loop electrosurgical excision procedure – LEEP) и обширную петлевую эксцизию зоны трансформации (large loop excision of the transformation zone – LLETZ), которые подразумевают иссечение ткани шейки матки круглой петлей различных форм и размеров. Эти методы обычно не предполагают госпитализации и требуют только местной анестезии [53, 54]. Кроме того, они позволяют сохранить репродуктивный потенциал у молодых женщин с ранними стадиями рака шейки матки [55].

С учетом высокой и растущей с каждым годом распространенности рака шейки матки, а следовательно, и частоты малоинвазивных процедур, остро стоит проблема разработки и повсеместного внедрения эффективных протоколов по профилактике и лечению кровотечений из шейки матки, которые могут не только существенно ухудшать качество жизни пациенток, но и становиться причиной анемии, негативно влияя на процессы регенерации в области оперативного вмешательства, а также приводить к временной нетрудоспособности и необходимости стационарного (в том числе хирургического) лечения. Еще в 1972 г. на базе кафедры акушерства и гинекологии Университета Гетеборга (Швеция) было проведено двойное слепое рандомизированное исследование эффективности ТК в качестве средства профилактики послеоперационного кровотечения при конизации шейки матки. В иссле-

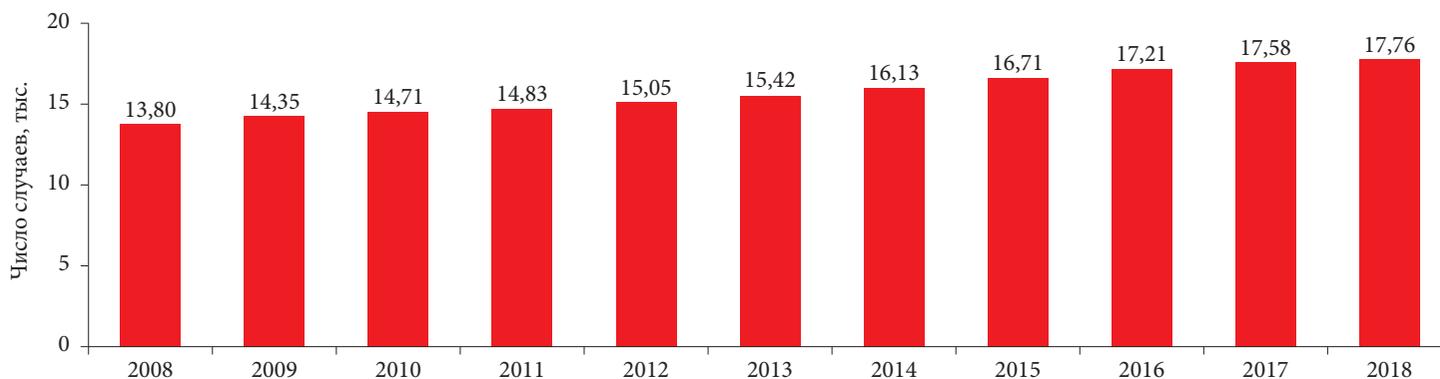


Рис. 4. Количество выявленных случаев рака шейки матки в России в 2008–2018 гг.

дование включили женщин в возрасте от 23 до 62 лет, у которых была диагностирована дисплазия или неинвазивный рак шейки матки. После выполнения конизации вечером в тот же день пациенткам назначили ТК (по три таблетки 0,5 г каждые восемь часов – итого 4,5 г/сут) или аналогично выглядящее плацебо. Длительность терапии составила 12 дней. Средний объем кровопотери в первую неделю после операции был статистически значимо меньше у женщин, принимавших ТК, по сравнению с женщинами, получавшими плацебо ($p < 0,05$). В послеоперационном периоде у семи женщин в группе плацебо были зарегистрированы эпизоды профузного кровотечения, которые пришлось купировать приемом аминокaproновой кислоты, наложением гемостатических швов и в одном случае тампонадой. Таким образом, было показано, что профилактическое назначение антифибринолитика (ТК) после конизации шейки матки не только существенно снижало риск развития тяжелых профузных кровотечений в послеоперационном периоде, но и уменьшало общую кровопотерю, наблюдаемую в первые дни после операции. Стоит отметить, что применение ТК повышало переносимость лечения, сокращало длительность госпитализации и несло существенную финансовую выгоду для медицинского учреждения [56]. В более позднем двойном слепом рандомизированном исследовании F. Lundvall и соавт. (1984) тоже была

продемонстрирована высокая эффективность ТК как метода профилактики кровотечения при конизации шейки матки. В исследовании участвовало 230 женщин, которых в зависимости от типа получаемой профилактики рандомизировали на две равные по количеству и сопоставимые по основным демографическим характеристикам группы. ТК в таблетках (три раза в день по 1,5 г, суточная доза – 4,5 г) или плацебо назначали сразу после конизации на 12 дней (то есть по схеме, аналогичной той, что использовалась в ранее описанном исследовании 1972 г. [56]). Количество эпизодов позднего кровотечения (в течение двух недель после операции) в группе ТК было статистически значимо меньше, чем в группе сравнения, – 4 (3,5%) и 15 (13%) случаев соответственно [57].

Схожее исследование провели H. Grundsell и соавт. (1984), которые наблюдали женщин, перенесших амбулаторные малоинвазивные вмешательства: лазерную конизацию шейки матки ($n = 140$) и лазерную миниконизацию ($n = 220$). Ни у одной пациентки, получавшей в качестве профилактики ТК, не было зарегистрировано случаев кровотечения после операции, в то время как в группе без профилактики таких случаев было восемь (11,1%) ($p = 0,001$). Эпизоды кровотечения развивались в день операции и на 6, 9, 14 и 17-й день после конизации. В итоге исследователи заключили, что ТК – эффективный и безопасный метод профилактики

кровотечения при малых операциях на шейке матки в амбулаторных условиях [58].

Описан клинический случай эффективного применения ТК для лечения продолжающегося кровотечения после ЛЕЕР у женщины 37 лет, которая перенесла протезирование митрального клапана и поэтому получала профилактическую антикоагулянтную терапию [59]. Пациентке выполнили криодеструкцию по поводу дисплазии, которая оказалась безуспешной, затем ЛЕЕР. Повторная электрокаутеризация, тампонада, наложение швов и прием гемостатиков также не продемонстрировали достаточного эффекта при возникшем кровотечении. В этой связи начали местную терапию раствором ТК: его наносили непосредственно на область оперативного вмешательства в течение десяти дней, что позволило купировать кровотечение. По мнению авторов, ТК следует использовать у пациенток с кровотечением не только после операции, но и после диагностических процедур (биопсии), поскольку помимо высокой эффективности ТК обладает профилактическими гемостатическими свойствами и хорошей переносимостью [59].

В исследовании с участием пациенток онкогинекологического профиля, проходящих оперативное лечение, было показано, что у пациенток, получавших ТК после конизации, объем кровопотери был меньше, чем у пациенток, получавших инфузии кристаллоидов, коллоидных растворов и аминокapro-

новой кислоты, на 30,8, 33,3 и 23,9% соответственно [60].

Таким образом, при инструментальных (диагностических и лечебных) манипуляциях на шейке матки и цервикальном канале целесообразно назначать ТК (Транексам) по следующим схемам:

- при взятии биопсийного материала, абляции шейки матки любыми методами, удалении мелких опухолей и генитальных кондилом, кюретаже цервикального канала для профилактики кровотечений – Транексам 1 г (две таблетки по 500 мг) однократно за 20–30 минут до процедуры с последующим назначением препарата на срок от 4–5 до 12 дней (в зависимости от объема оперативного вмешательства) в суточной дозе 3 г;
- после конизации шейки матки – Транексам 1,5 г (три таблетки по 500 мг) три раза в день курсом 12 дней (согласно актуальной инструкции препарата, утвержденной Минздравом России) [19].

Говоря об осложнениях после малых гинекологических операций, нельзя не упомянуть также и о высоком риске спайкообразования при различных вмешательствах, прежде всего связанных с внутриматочными манипуляциями. При манипуляциях на шейке матки, особенно после грубо выполненного кюретажа, нередко отмечается стеноз цервикального канала, что может стать причиной его полной облитерации. Это осложнение в свою очередь приводит к гематометре, эндометриозу, дисменорее и т.п. При малых гинекологических операциях и диагностических манипуляциях (например, гистероскопии с удалением полипа) край-

не важно провести профилактику спайкообразования. Совсем недавно стало известно, что даже офисная гистероскопия отрицательно воздействует на эндометрий [61].

Американская ассоциация гинекологов-лапароскопистов (2013) рекомендует после проведения любых внутриматочных вмешательств, включая манипуляции в цервикальном канале, использовать барьерные противоспаечные средства (гели), в состав которых входит гиалуроновая кислота [62]. Комбинация натриевой соли гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы (гель Антиадгезин) предназначена для профилактики спайкообразования после любых операций на органах и тканях, где имеется такой риск, в том числе органах малого таза (матке, яичниках, трубах). Гель снабжен удобным для внутриматочного введения тонким аппликатором.

Результаты проспективного рандомизированного исследования J. Do и соавт. (2005) показали, что в группе женщин, которым после внутриматочных вмешательств в полость матки вводили гель, содержащий гиалуроновую кислоту и карбоксиметилцеллюлозу, внутриматочный спаечный процесс через четыре недели наблюдался в два раза реже, чем в контрольной группе, – 13 против 26% случаев [63]. Это важно учитывать как при внутриматочных вмешательствах, так и при манипуляциях на шейке матки. В настоящее время в нашей клинической практике стал применяться противоспаечный гель Антиадгезин: после манипуляций на шейке матки его вводят в полость матки, а также в цервикальный канал через катетер, которым укомплектован предна-

полненный шприц с гелем. Для сочетанного внутриматочного и внутривагинального введения достаточно использовать упаковку геля 3 г.

Заключение

Действующие в нашей стране клинические рекомендации и утвержденные Минздравом России стандарты, к сожалению, не полно отражают вопросы алгоритма лекарственной терапии АМК и профилактики кровотечений при инструментальных лечебно-диагностических манипуляциях на шейке матки. Приоритет в таких случаях имеют негормональные препараты с гемостатическим эффектом, в частности ТК (Транексам) в дозах и с длительностью приема, утвержденных Минздравом России. При этом в России дозировки и длительность курса терапии препаратом Транексам, применяемые в рутинной клинической практике гинекологами и акушерами, меньше (иногда существенно) тех, что указаны в международных клинических рекомендациях, в том числе подготовленных Всемирной организацией здравоохранения. Очевидно, что в первую очередь практикующим врачам необходимо ориентироваться на зарегистрированные Минздравом России инструкции лекарственных препаратов и национальные клинические рекомендации, в том числе в аспекте современных юридических правил работы, которые с каждым годом все жестче регулируют и контролируют врачебную деятельность. С учетом опыта и иностранных клинических рекомендаций в нашей стране в ближайшее время необходимо разработать и утвердить в Минздраве России клинические рекомендации терапии АМК. ❁

Литература

1. Marret H., Fauconnier A., Chabbert-Buffet N. et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010. Vol. 152. № 2. P. 133–137.
2. Oyelese Y., Ananth C.V. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes // Clin. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 53. № 1. P. 147–156.
3. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S. et al. FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age // Int. J. Gynecol. Obstet. 2011. Vol. 113. № 1. P. 3–13.
4. Pennant M.E., Mehta R., Moody P. et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer // BJOG. 2017. Vol. 124. № 3. P. 404–411.
5. Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline No. 67. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016.
6. Whitaker L., Critchley H.O. Abnormal uterine bleeding // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2016. Vol. 34. P. 54–65.



7. Чернуха Г.Е., Немова Ю.И. Диагностика и медикаментозная терапия маточных кровотечений с позиций международных рекомендаций // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2013. № 2. С. 12–17.
8. Munro M.G. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations // Perm. J. 2014. Vol. 18. № 1. P. 55–70.
9. Harlow S.D., Lin X., Ho M.J. Analysis of menstrual diary data across the reproductive life span applicability of the bipartite model approach and the importance of within-woman variance // J. Clin. Epidemiol. 2000. Vol. 53. № 7. P. 722–733.
10. Heavy menstrual bleeding. Update information. RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2018 // www.rcog.org.uk.
11. Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant reproductive-aged women. ACOG committee opinion no. 557. Reaffirmed 2019. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2019 // www.acog.org.
12. Адамян Л.В., Бозданова Е.А., Глыбина Т.М. и др. Современные методы лечения маточных кровотечений пубертатного периода в urgentной гинекологии (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2012. Т. 18. № 1. С. 38–41.
13. McCormack P.L. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis // Drugs. 2012. Vol. 72. № 5. P. 585–617.
14. Chauncey J.M., Wieters J.S. Tranexamic acid. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2018.
15. Рухляда Н.Н., Пахомов А.А., Брень А.К. и др. Перспективы применения Транексама и опыт его использования в лечении urgentных негравидарных метроррагий // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. Т. 10. № 6. С. 58–62.
16. Lethaby A., Farquhar C., Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. № 4. CD000249.
17. Lukes A.S., Kouides P.A., Moore K.A. et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 116. № 4. P. 865–875.
18. Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018. № 1. С. 64–91.
19. Транексам: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата // www.girls.rosminzdrav.ru.
20. Gary R.P., Chiavaroli C., Hannaert P. Therapeutic efficacy and mechanism of action of ethamsylate, a long-standing hemostatic agent // Am. J. Ther. 2006. Vol. 13. № 3. P. 236–247.
21. Elbourne D., Ayers S., Dellagrammaticas H. et al. Randomised controlled trial of prophylactic etamsylate: follow up at 2 years of age // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2001. Vol. 84. № 3. P. F183–F187.
22. Bonnar J., Sheppard B.L. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid // BMJ. 1996. Vol. 313. № 7057. P. 579–582.
23. Verstraete M., Tyberghein J., De Greef Y. et al. Double-blind trials with ethamsylate, batroxobin or tranexamic acid on blood loss after adenotonsillectomy // Acta Clin. Belg. 1977. Vol. 32. № 2. P. 136–141.
24. Чернуха Г.Е., Немова Ю.И. Диагностика и медикаментозная терапия маточных кровотечений с позиций международных рекомендаций // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2013. № 2. С. 12–17.
25. Cornelissen M., von Kries R., Loughnan P., Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K // Eur. J. Pediatr. 1997. Vol. 156. № 2. P. 126–130.
26. Updated WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. World Health Organization, 2017 // www.who.int.
27. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V. et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline // Crit. Care. 2010. Vol. 14. № 2. P. R52.
28. Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2018.
29. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Клинические рекомендации. М., 2018.
30. Протокол реанимации и интенсивной терапии при острой массивной кровопотере. Клинические рекомендации. М., 2018.
31. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015.
32. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2016.
33. Внематочная (эктопическая) беременность. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2017.
34. Диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений пубертатного периода. Клинические рекомендации. М., 2014.
35. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1274н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи несовершеннолетним при маточных кровотечениях пубертатного периода» // www.rosminzdrav.ru.
36. Кутушева Г.Ф., Кольцова Т.В., Коляда Д.И. Отчет о проведении открытого сравнительного исследования «Эффективность и безопасность пероральной формы транексамовой кислоты (Транексам) и этамзилата (Дидинон) при дисфункциональных маточных кровотечениях». СПбГПМА, 2009.
37. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Ионанидзе Т.Б. Кровотечения до 22 недель беременности: клиника, диагностика, гемостатическая терапия // Медицинский совет. 2014. № 9. С. 60–63.
38. Ducloy-Bouthors A.S., Duhamel A., Kipnis E. et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial // Br. J. Anaesth. 2016. Vol. 116. № 5. P. 641–648.
39. Simonazzi G., Bisulli M., Saccone G. et al. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized

- controlled trials // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016. Vol. 95. № 1. P. 28–37.
40. Della Corte L., Saccone G., Locci M. et al. Tranexamic acid for treatment of primary postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2020. Vol. 33. № 5. P. 869–874.
 41. Sujata N., Tobin R., Kaur R. et al. Randomized controlled trial of tranexamic acid among parturients at increased risk for postpartum hemorrhage undergoing cesarean delivery // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2016. Vol. 133. № 3. P. 312–315.
 42. Jimenez J.J., Iribarren J.L., Lorente L. et al. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial // *Crit. Care.* 2007. Vol. 11. № 6. ID R117.
 43. Robertshaw H.J. An anti-inflammatory role for tranexamic acid in cardiac surgery? // *Crit. Care.* 2008. Vol. 12. № 1. ID 105.
 44. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения // www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais.
 45. Bryant-Smith A.C., Lethaby A., Farquhar C., Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 4. ID CD000249.
 46. Cyklo-f. European Medicines Agency, 2000 // www.ema.europa.eu.
 47. Transamin. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency // www.pmda.go.jp.
 48. Lysteda. U.S. Food and Drug Administration, 2009 // www.accessdata.fda.gov.
 49. APO-Tranexamic Acid 500 mg Tablets. Australian Government Department of Health // www.ebs.tga.gov.au.
 50. Cyklo-F 500 mg Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency // www.mhra.gov.uk.
 51. Рак шейки матки. Клинические рекомендации. М., 2018.
 52. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
 53. Duesing N., Schwarz J., Choschzick M. et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012. Vol. 286. № 6. P. 1549–1554.
 54. Ferenczy A., Choukroun D., Arseneau J. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls // *Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 87. № 3. P. 332–337.
 55. Козаченко В.П. Аденокарцинома шейки матки // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017. Т. 6. № 1. С. 76–80.
 56. Rybo G., Westerberg H. The effect of tranexamic acid (AMCA) on postoperative bleeding after conization // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1972. Vol. 51. № 4. P. 347–350.
 57. Lundvall F., Nielsen N.C. The hemostatic effect of tranexamic acid in conisation of the cervix // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1984. Vol. 63. № 1. P. 81–84.
 58. Grundsell H., Larsson G., Bekassy Z. Use of an antifibrinolytic agent (tranexamic acid) and lateral sutures with laser conization of the cervix // *Obstet. Gynecol.* 1984. Vol. 64. № 4. P. 573–576.
 59. Burns R., Kucera C., Parsons A., Bannon L. Case report: topical tranexamic acid as novel treatment of refractory bleeding after excisional cervical procedure [27G] // *Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 131. P. 82S.
 60. Celebi N., Celebioglu B., Selcuk M. et al. The role of antifibrinolytic agents in gynecologic cancer surgery // *Saudi. Med. J.* 2006. Vol. 27. № 5. P. 637–641.
 61. Conforti A., Alviggi C., Mollo A. et al. The management of Asherman syndrome: a review of literature // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013. Vol. 11. ID 118.
 62. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for Management of Intrauterine Synechia. 2013:8.
 63. Do J.W., Lee Y.W., Park H.J. et al. The effectiveness of hyaluronic acid + sodium carboxymethyl cellulose in the prevention of intrauterine adhesion after intrauterine surgery // *Korean J. Gynecologic Endoscopy Minimally Invasive Surgery.* 2005. Vol. 17. P. 112–117.

Prevention and Treatment of Gynecological Bleeding in Outpatient Practice – the Focus on Abnormal Uterine Bleeding and Cervical Pathology

S.I. Rogovskaya, MD, PhD, Prof.¹, N.M. Podzolkova, MD, PhD, Prof.², L.I. Korolenkova, MD, PhD^{3, 4}, A.V. Ledina, MD, PhD⁴, A.V. Firichenko, MD, PhD⁵

¹ Russian Association for Genital Infections and Neoplasia, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

⁵ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Antonina V. Ledina, antoninaledina@yandex.ru

The article deals with the issues of prevention and treatment of abnormal uterine bleeding and bleeding associated with instrumental diagnostic and treatment manipulations on the cervix. Recommendations of international and domestic professional communities are provided, which note the expediency of prescribing tranexamic acid in such cases.

Key words: uterine bleeding, clinical recommendations, antifibrinolytic agents, tranexamic acid

STADA

ТРАНЕКСАМ®



Транексам способствует снижению кровотечения после хирургических манипуляций на шейке матки



Транексам – первая линия негормональной терапии аномальных маточных кровотечений¹



Транексам не повышает риск тромботических осложнений^{2,3}



Реклама



РУ ЛСР-003389/10 от 08.10.2018

АО "Нижфарм", Россия, 603950,
г. Нижний Новгород, Бокс № 459,
ул. Салганская, 7.

**Имеются противопоказания.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.**

1. Клинические протоколы (гинекология) / А. А. Шмидт, А. А. Безменко, Д. И. Г айворонских [и др.]. — 2-е изд., доп. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2018. —158 с. ISBN 978-5-299-00946-0
2. Клинические рекомендации: Протокол острой массивной кровопотери. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федерация анестезиологов-реаниматологов Российской Федерации. 2018 г.
3. Клинические рекомендации: Протокол реанимации и интенсивной терапии при острой массивной кровопотере. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федерация анестезиологов-реаниматологов Российской Федерации. 2018 г.

Распространяется исключительно в местах проведения медицинских фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.