

Новые возможности медикаментозного гемостаза в акушерско-гинекологической практике

Проблема массивных маточных кровотечений никогда не теряет своей актуальности в акушерско-гинекологической практике. Данное ургентное состояние практически не оставляет врачу времени на раздумья – это как раз та клиническая ситуация, когда «промедление смерти подобно». Так, тяжелые акушерские кровотечения, возникающие в послеродовом периоде, остаются одной из ведущих причин материнской смертности – ежегодно в мире от них умирают около 127 тыс. женщин. У пациенток, страдающих дисфункциональными (аномальными) маточными кровотечениями, лейомиомой матки, кровопотеря также может оказаться настолько серьезной, что требуется срочное проведение кюретажа полости матки или даже гистерэктомии. По данным зарубежных авторов (Estephan A., Sinert R.H., 2010), именно массивные меноррагии являются причиной около 2/3 всех выполняемых гистерэктомий. И хотя алгоритм оказания медицинской помощи при маточных кровотечениях хорошо отработан, любые новые успехи в области внедрения передовых методов их профилактики и лечения неизменно вызывают живой интерес практикующих акушер-гинекологов и хирургов. Сегодня мы хотим рассказать читателям о том, какие возможности в осуществлении экстренного гемостаза в акушерско-гинекологической практике открывает применение вазопрессорного препарата Реместип (терлипрессин) производства известной фармацевтической компании Ferring Pharmaceuticals.

Препарат Реместип по праву можно рассматривать как универсальный вазоконстриктор с выраженным гемостатическим эффектом. Говорить об этом можно по двум причинам: во-первых, Реместип обеспечивает быстрый (при местном применении в течение первых 10 мин), но в то же время длительно сохраняющийся сосудосуживающий эффект, а во-вторых – этот препарат может применяться при различных видах кровотечений и других тяжелых патологических состояниях (в частности, при шоке), требующих проведения комплекса интенсивных мероприятий по поддержанию гемодинамики. Помимо лечения пациенток с метроррагиями различной этиологии, терлипрессин успешно применяется в гастроэнтерологической и хирургической практике при остановке кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и других желудочно-кишечных кровотечений, в педиатрической практике при кровотечениях у детей, в оперативной урологии при кровотечениях из уrogenитального тракта. При этом даже весьма беглый анализ научной литературы и проводимых за рубежом клинических исследований свидетельствует о высоком интересе ученых к возможностям применения терлипрессина в интенсивной терапии. Так, в США терлипрессин в качестве альтернативного вазоконстриктора, применяемого при гепаторенальном синдроме, уже включен в последние практические рекомендации по ведению пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией (G. Garcia-Tsao, J. Lim, American Journal of Gastroenterology, 2009). Большое количество научных работ, выполненных в последние годы, посвящено применению терлипрессина у пациентов с катехоламин-резистентным септическим и геморрагическим шоком, а также фармакокинетику и фармакодинамику этого препарата у пациентов, которые находятся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Как действует Реместип?

Действующее вещество препарата Реместип – терлипрессин (N-триглицил-8-лизин-вазопрессин) – представляет собой синтетический аналог гормона задней доли гипофиза вазопрессина. В организме человека терлипрессин подвергается биотрансформации и превращается в активные метаболиты, которые оказывают выраженный вазоконстрикторный и гемостатический эффекты. При этом в отличие от вазопрессина терлипрессин не обладает клинически значимым антидиуретическим эффектом. Активные метаболиты терлипрессина вызывают спазм артериол и венул преимущественно в паренхиме внутренних органов, сокращение гладких мышц стенки пищевода, повышение тонуса и перистальтики кишечника. Помимо влияния на гладкомышечные клетки сосудов, препарат стимулирует гладкие мышцы как беременной, так и небеременной матки. Терлипрессин обладает длительным действием; максимальная концентрация препарата в крови достигается через 60-120 мин после введения. При местном применении в ходе гинекологических операций терлипрессин обеспечивает требующуюся в таких ситуациях скорость наступления вазоконстрикторного и гемостатического эффекта – при интра- и парацервикальном введении эффект препарата развивается уже через 5-10 мин.

Эффективность и безопасность терлипрессина – данные зарубежных исследований

За рубежом терлипрессин используется в акушерско-гинекологической практике достаточно давно. Широкое применение Реместип нашел при проведении небольших по объему гинекологических операций: аборт, диагностических выскабливаний полости матки, деструкции патологических процессов шейки матки, конизации шейки матки и др. Одним из наиболее частых осложнений всех указанных вмешательств у части пациенток становятся кровотечения, возникающие как во время проведения операции, так и в послеоперационном периоде. Чешскими учеными доказана высокая гемостатическая эффективность парацервикального введения терлипрессина в дозе 400 мкг пациенткам, которым проводилась конизация шейки матки в связи с наличием цервикальной интраэпителиальной дисплазии (Jelinek J. et al., 1997). В данном исследовании было продемонстрировано, что местное применение препарата Реместип позволяло эффективно контролировать объем кровопотери во время операции – в среднем он не превышал 15 мл. Кроме хорошего гемостатического эффекта, был показан благоприятный профиль безопасности Реместипа.

Что же касается акушерской практики, заслуживают внимания результаты проведенного в Болгарии проспективного клинического исследования (Dimitrov A. et al., 1999), в ходе которого были продемонстрированы возможности успешного применения терлипрессина с целью профилактики кровотечений в третьем (последовом) периоде родов. В данном исследовании приняли участие 209 рожениц, которых разделили на группы в зависимости от вводимого препарата: в первой группе болюсно вводили метилэргометрин в дозе 0,2 мг (n=82), во второй – окситоцин в дозе 10 МЕ (n=54), в третьей – Реместип (n=32). У рожениц контрольной группы (n=41) утеротоники не применяли. Результаты этого исследования показали, что с точки зрения профилактики массивной кровопотери в третьем периоде родов активная тактика его ведения предпочтительнее выжидательной. При применении с этой целью терлипрессина препарат был наиболее эффективен у рожениц, которым ранее проводили стимуляцию родовой деятельности окситоцином. Частота осложнений в третьем периоде родов у женщин, получавших терлипрессин или метилэргометрин, была ниже, чем в контрольной группе и у женщин, которым вводили окситоцин. Среднее время до выделения послорода было наименьшим у женщин, которым назначали Реместип. В данном исследовании не зафиксировано клинически значимого влияния воздействия вводимых утеротоников на уровень артериального давления (АД). Как отмечают его авторы, профилактическая эффективность терлипрессина в третьем периоде родов сопоставима с таковой у метилэргометрина; назначение Реместипа является предпочтительным у пациенток с повреждениями родовых путей.

Отечественный опыт

Реместип – препарат, уже хорошо знакомый ведущим отечественным специалистам в области акушерства и гинекологии.

Успешный опыт его применения получен в ряде специализированных клиник Украины, а ведущие отечественные ученые уже провели и представили вниманию медицинской общественности результаты собственных клинических исследований, подтвердивших высокую эффективность этого современного вазопрессора в ведении пациенток с кровотечениями из половых путей и целесообразность применения этого препарата в комплексе медикаментозных мероприятий, реализуемых в пред-, интра- и послеоперационном периоде при различных гинекологических операциях.

Так, одной из первых отечественных работ, посвященных опыту клинического применения препарата Реместип при лечении кровотечений в акушерско-гинекологической практике, стало клиническое исследование, выполненное на базе Донецкого регионального центра охраны материнства и детства под руководством известного украинского ученого – заведующего кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, члена-корреспондента АМН Украины, заслуженного деятеля науки и техники Украины, доктора медицинских наук, профессора Владимира Кирилловича Чайки (В.К. Чайка, Г.О. Железна, О.Ф. Трифонова, «Медико-соціальні проблеми сім'ї», том 6, № 2, 2001 р.). Следует отметить, что до публикации этого исследования терлипрессин применялся в акушерско-гинекологической клинике в течение 6 лет. Препарат Реместип назначался 53 пациенткам в следующих клинических ситуациях:

- при послеродовом кровотечении – в 18 случаях (34%), из них в 11 случаях (20,8%) при раннем и в 7 (13,2%) при позднем послеродовом кровотечении;
- при гипотонии (атонии) матки во время операции кесарева сечения – в 14 случаях (26,4%);
- при позднем послеабортном кровотечении – в 2 случаях (3,8%);
- при прервавшейся внематочной беременности – в 2 случаях (3,8%);
- при субмукозной миоме матки – в 8 случаях (15%);
- во время консервативной миомэктомии – в 7 случаях (13,2%);
- при кровотечениях при отторжении струпа после диатермокоагуляции шейки матки – в 2 случаях (3,8%).

В случаях раннего и позднего послеродового кровотечения, во время кесарева сечения по поводу развившейся гипотонии (атонии) матки при неэффективности проводимых мероприятий (кюретаж полости матки, введение утеротоников – окситоцина, метилэргометрина, внутривенное или трансабдоминальное введение простагландина F_{2α} в дозе 250-1000 мкг непосредственно в ткань миометрия) применялся Реместип в дозе 0,4-0,6 мг внутривенно. У пациенток с прервавшейся внематочной беременностью и у больных, которым выполняли консервативную миомэктомию, Реместип в дозе 0,6-0,8 мг вводили внутривенно во время оперативного вмешательства.

Местно препарат использовался в виде парацервикальных инъекций при кровотечениях, развившихся на 4-5-е сутки после аборта, после диатермокоагуляции шейки матки при развившемся кровотечении в период отторжения струпа. Также местно Реместип применяли в виде парацервикальной

инъекции или тампонады (0,6 мг препарата на 10 мл физиологического раствора) для предоперационной подготовки больных с субмукозной миомой матки, у которых имело место кровотечение и вторичная анемия. При этом остановка кровотечения наблюдалась уже через 3-5 мин после применения препарата. Обусловленная введением препарата Реместип кратковременная ишемия миометрия позволяет практически бескровно провести вылушивание миоматозных узлов, что значительно уменьшает объем интраоперационной кровопотери и облегчает работу хирурга. После проведения оперативного вмешательства для контроля эффективности гемостаза всем пациенткам выполняли дренирование брюшной полости; дренаж удаляли в конце первых суток после операции.

Гемодинамика у 31 больной (58%) имела тенденцию к легкой гипертензии (повышение АД на 20-30 мм рт. ст. от исходного уровня) через 10-15 мин после введения Реместипа, что в случае предшествующей гипотонии расценивалось как положительный фактор. Вместе с тем, как подчеркивают авторы исследования, применение препарата Реместип не отменяет необходимости проведения трансфузионно-инфузионной терапии больным со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК).

Исследователи заключили, что современные вазопрессоры (Реместип) должны широко использоваться в акушерско-гинекологической практике ввиду их высокой эффективности, особенно при послеродовых гипотонических (атонических) кровотечениях, операциях с высоким риском кровотечения. Применение препарата Реместип позволяет быстро остановить кровотечение, при необходимости увеличить время предоперационной подготовки, провести восполнение ОЦК, реинфузию крови, уменьшить объем интраоперационной кровопотери, создать практически бескровные условия выполнения операции для хирурга. На основании полученных результатов исследования и клинического опыта в Донецком региональном центре охраны материнства и детства применение препарата Реместип включено в комплекс основных мероприятий, предпринимаемых при остановке кровотечений в акушерско-гинекологической практике.

Передовой опыт применения препарата Реместип при проведении консервативной миомэктомии накоплен также на базе отделения планирования семьи ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины» под руководством доктора медицинских наук, профессора И.Б. Вовк (Прим. ред. – см. тематический номер «Педіатрія, акушерство, гінекологія», «Медична газета «Здоров'я України» № 24/1, грудень 2009 р., стор. 41-42). В ходе клинического исследования с участием женщин репродуктивного возраста, у значительной части которых (88 больных, 59,5%) при проведении эхографии и метросальпингографии была выявлена лейомиома матки, 60 пациенткам (40,5% от общего количества больных) была проведена консервативная миомэктомия. В тех случаях, когда во время оперативного удаления лейомиоматозных узлов отмечалась выраженная диффузная кровоточивость тканей матки (8 пациенток, 5,4%), наряду с хирургическим гемостазом использовался терлипрессин (Реместип). Препарат вводили внутривенно в дозе 1-5 мкг/кг массы тела и применяли местно (0,4 мг препарата и 10 мл физиологического раствора) в виде орошений полости матки при гистероскопии. Выбор этого препарата был обусловлен его выраженным вазоконстрикторным и антигемморрагическим эффектами, а также способностью значительно снижать маточное кровообращение и опосредованно стимулировать активность миометрия. Данные фармакологические эффекты Реместипа позволяют снизить частоту интраоперационных кровотечений при хирургическом удалении лейомиоматозных узлов.

Хочется надеяться, что клинические преимущества препарата Реместип будут в полной мере использованы украинскими акушер-гинекологами и этот высокоэффективный препарат займет достойное место в комплексной терапии пациенток с гипотоническими маточными кровотечениями в послеродовом периоде, метроррагиями другого генеза, а также гинекологических больных, нуждающихся в оперативном лечении.

Подготовила Юлия Клименко

