

Применение транексамовой кислоты для профилактики кровотечения в раннем послеродовом периоде

Ю.Э. Доброхотова, Л.С. Джохадзе

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Акушерские кровотечения входят в тройку лидеров причин материнской смертности. При этом на ранние послеродовые кровотечения, возникающие в первые 24 ч после родов, приходится четверть всех случаев материнской смертности во всем мире. Изменения свертывающей системы крови во время беременности заключаются в постоянном снижении фибринолитической активности и повышении коагуляции крови. Эти изменения имеют выраженный адаптационный характер и направлены прежде всего на снижение объема физиологической кровопотери в родах. В статье рассмотрены наиболее частые причины и факторы риска послеродового кровотечения. Представлены возможности лечения послеродового кровотечения. Рекомендуется профилактическое применение транексамовой кислоты у пациенток групп риска. Транексамовая кислота относится к антифибринолитическим средствам. Обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза. В обзоре представлены современные данные литературы о возможностях использования транексамовой кислоты. Показано, что применение транексамовой кислоты снижает смертность среди женщин с кровотечением в раннем послеродовом периоде независимо от способа родоразрешения и без увеличения риска тромбозных осложнений. Некоторые авторы высказывают предположения о возможном рутинном использовании препарата в целях профилактики повышенной кровопотери в родах при кесаревом сечении, что особенно важно в группах риска по развитию кровотечений.

Ключевые слова: послеродовое кровотечение, акушерские кровотечения, ранние послеродовые кровотечения, профилактика кровотечений, гемостаз, фибриноген, транексамовая кислота, Транексам.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С. Применение транексамовой кислоты для профилактики кровотечения в раннем послеродовом периоде. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):34–38.

Tranexamic acid to prevent early postpartum hemorrhages

Yu.E. Dobrokhotova, L.S. Djokhadze

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Obstetric hemorrhages are among three leading causes of maternal death. Early postpartum hemorrhages occurring within 24 hours after the delivery are responsible for a quarter of maternal deaths worldwide. Continuous decrease in fibrinolytic activity and hypercoagulation occur during pregnancy. These changes are clearly adaptive. They aim to prevent physiological hemorrhage during the delivery. The paper reviews the most common causes and risk factors for postpartum hemorrhages. Modalities for the treatment of postpartum hemorrhages are discussed. In high-risk patients, preventive administration of tranexamic acid (TXA) is recommended. TXA, an antifibrinolytic agent, provides local and systemic hemostasis resulted from increased fibrinolysis. The paper addresses current data on TXA clinical use. TXA reduces maternal death rate in women with early postpartum hemorrhages regardless of delivery methods and without increased embolism risk. Some authors discuss potential routine use of TXA to prevent increased hemorrhage during cesarean section that is of great importance in high-risk groups.

Keywords: postpartum hemorrhage, obstetric hemorrhage, early postpartum hemorrhage, prevention of hemorrhages, hemostasis, fibrinogen, tranexamic acid, Tranexam.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Djokhadze L.S. Tranexamic acid to prevent early postpartum hemorrhages. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):34–38.

Актуальность

За последние годы отмечается снижение уровня материнской смертности в развитых странах (за период 1990–2015 гг. материнская смертность в мире снизилась почти на 44%). Вероятно, это связано с активным внедрением принципов доказательной медицины и современных эффективных протоколов ведения пациенток. Материнская смертность является важным критерием оценки качества акушерской помощи во всем мире [1].

Акушерские кровотечения продолжают входить в тройку лидеров причин материнской заболеваемости и смерт-

ности наряду с инфекционными осложнениями и высоким артериальным давлением во время беременности (преэклампсия и эклампсия) [2].

На ранние послеродовые кровотечения, возникающие в первые 24 ч после родов, приходится четверть всех случаев материнской смертности во всем мире. В 2016 г. в России показатель материнской смертности от кровотечений в родах и послеродовом периоде составил 6,4% [3]. Частота кровотечений в раннем послеродовом периоде колеблется от 3 до 15% от всех родов [4–6]. Эти колебания частично связаны с использованием различных прото-

колов ведения и методов диагностики, а также отсутствием четко определенного временного интервала раннего послеродового периода — в некоторых странах ранним послеродовым периодом принято считать 2 ч после родов, в других — 24 ч.

Примерно в каждом пятом случае кровотечение переходит в массивное, что угрожает здоровью и жизни матери, увеличивает необходимость в реанимационных мероприятиях и переливании компонентов крови, что, в свою очередь, ведет к увеличению финансовых затрат на лечение и реабилитацию пациентки. Частота тяжелой материнской заболеваемости составляет 0,5–15% от всех родов, а основной ее причиной является кровотечение в раннем послеродовом периоде [4, 5, 7].

В России частота кровотечения в послеродовом и послеродовом периодах составила 10,8% от всех родов в 2017 г. и 10,9% — в 2016 г. [8].

Во время беременности в организме женщины возникают физиологические изменения практически во всех системах, что способствует лучшей адаптации материнского организма к меняющимся условиям по мере нарастания срока гестации и благополучному течению беременности и родов.

ОСОБЕННОСТИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Изменения свертывающей системы крови во время беременности заключаются в постоянном снижении фибринолитической активности и повышении коагуляции крови. Эти изменения имеют выраженный адаптационный характер и направлены прежде всего на снижение объема физиологической кровопотери в родах [9]. В норме изменения в системе гемостаза пропорциональны сроку гестации: с 6–8 нед. увеличивается объем циркулирующей крови, достигая максимума к 30 нед., отмечается некоторое снижение уровня тромбоцитов, увеличивается содержание прокоагулянтов, в то время как активность факторов фибринолитической системы, наоборот, снижается [10, 11]. К моменту родов удваиваются концентрации фибриногена, протромбина, проконвертина, фактора VIII, фактора Хагемана, за исключением факторов XI и XIII, снижается уровень антипротромбина III, протеина С, а уровень протеина S снижен при беременности и после родов [9, 10]. В конце III триместра беременности отмечается повышение протромбинового времени, что свидетельствует о повышении генерации тромбина и активации внешнего пути свертывания крови. Этот процесс прогрессивно растет с увеличением срока беременности, сохраняется высоким во время родов и снижается в течение первых нескольких суток послеродового периода. К концу беременности наблюдается резкое снижение фибринолитической активности [12]. Эти механизмы носят компенсаторно-приспособительный характер и необходимы как для нормального формирования фетоплацентарного комплекса, так и для ограничения кровопотери в родах. В целом физиологический смысл гиперкоагуляции во время беременности заключается в обеспечении иммунологической толерантности материнского организма к растущему плоду и подготовке к процессу родов, когда необходима быстрая остановка кровотечения после отделения плаценты.

Таким образом, повышение гемостатического потенциала во время беременности обеспечивает физиологи-

ческий гемостаз при отделении плаценты, который вместе с сокращением гладких мышц останавливает кровотечение из сосудов плацентарной площадки.

ПРИЧИНЫ ПОСЛЕРОДОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ ОБЪЕМА КРОВОПОТЕРИ

Наиболее частыми причинами послеродового кровотечения являются: нарушение сокращения матки (гипотония или атония), задержка частей плаценты или сгустков крови в полости матки, травма родовых путей и разрыв матки, нарушения свертывающей системы крови [13]. Факторами риска послеродового кровотечения являются: отягощенный геморрагический анамнез, антенатальное или послеродовое кровотечение в анамнезе, исходные нарушения в системе гемостаза (болезнь Виллебранда, тромбоцитопения, тромбоцитопатия, хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, лейкозы и т. д.), предлежание плаценты, вращение плаценты, затяжные роды (особенно с родовозбуждением), миома матки или миомэктомия во время кесарева сечения, многоплодная беременность, крупный плод или многоводие, повторнородящие (многоорожавшие — более 3 родов), ожирение II–III степени, возраст матери старше 40 лет [5, 14, 15]. Тем не менее большинство женщин, у которых развивается кровотечение в раннем послеродовом периоде, не имеют факторов риска по кровотечению [16, 17]. Учитывая вышесказанное, особенно важно проводить профилактику кровотечения в послеродовом и послеродовом периодах всем женщинам независимо от наличия факторов риска [18, 19].

На сегодняшний день с целью снижения объема кровопотери после родов широко применяется активное ведение третьего периода родов, включающее профилактическое введение утеротоников сразу после рождения ребенка, активные тракции за пуповину и массаж матки [20]. Применение окситоцина в третьем периоде родов снижает риск кровопотери свыше 500 мл на 50% и свыше 1000 мл на 40% [21, 22]. Однако, как показывают два крупных рандомизированных контролируемых исследования, активные тракции за пуповину, так же как и массаж матки, не оказывают существенного влияния на частоту послеродового кровотечения [23–25]. Таким образом, введение окситоцина после родов является единственным действенным методом профилактики кровотечения в послеродовом периоде.

Вместе с тем в последние годы появились данные о целесообразности применения прогемостатических препаратов с целью профилактики кровотечения наряду с введением окситоцина [26].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ

Применение **транексамовой кислоты** рекомендуется для лечения послеродового кровотечения в случаях продолжающегося кровотечения после введения окситоцина или другого утеротонического препарата либо при кровотечении, связанном с травмой родовых путей [15, 18].

Транексамовая кислота относится к антифибринолитическим средствам. Обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза, а также противовоспалительным, противоаллергическим, противоинфекционным и противоопухолевым действием за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих

в аллергических и воспалительных реакциях. В эксперименте подтверждена собственная анальгетическая активность транексамовой кислоты, а также сверхсуммарный потенцирующий эффект в отношении анальгетической активности опиатов. Гемостатический эффект реализуется путем специфического ингибирования активации профибринолизина (плазминогена) и его превращения в фибринолизин (плазмин).

Доказано, что антифибринолитические препараты уменьшают объем кровопотери при хирургических операциях, снижают смертность у пациентов с кровотечением после травм без увеличения риска осложнений [18]. Системные антифибринолитические средства широко используются в плановой хирургии для предотвращения раннего распада тромба (фибринолиза) и уменьшения периперационной кровопотери [27]. Доказано, что применение транексамовой кислоты снижает необходимость переливания донорских компонентов крови на 39%, так же как и необходимость в повторной операции из-за кровотечения. Исследование CRASH-2 показало, что применение транексамовой кислоты сокращает смертность пациентов от кровопотери при травме в странах с высоким, средним и низким уровнем доходов [28]. Значительное снижение (на 26–54% по сравнению с применением плацебо) средней менструальной кровопотери было зарегистрировано у женщин с меноррагией, получавших транексамовую кислоту [29].

Эти данные позволяют предположить, что применение транексамовой кислоты может быть эффективным для профилактики не только кровопотери во время хирургических вмешательств, но и послеродового кровотечения.

У пациентов с кровотечением после травмы коагуляция происходит быстро в месте поврежденных кровеносных сосудов путем накопления фибрина в виде плотной сетки, а фибринолитическая система растворяет тромбы для предотвращения постоянной сосудистой окклюзии. Таким образом, коагуляционная и фибринолитическая системы находятся в состоянии динамического баланса.

Транексамовая кислота, являясь мощным антифибринолитическим средством, удлиняет время растворения тромбов и повышает эффективность собственных гемостатических механизмов организма, следовательно, уменьшает объем кровопотери [30]. Во время родов, когда плацента отделяется от стенки матки, одновременно включаются механические и гемостатические механизмы предотвращения кровотечения: матка сокращается, пережимая сосуды, повышается активность тромбоцитов, идет массовый выброс коагуляционных факторов, в то же время повышается активность фибринолитической системы [31]. Введение окситоцина усиливает сокращение матки, а введение транексамовой кислоты снижает активацию фибринолиза, что обеспечивает более надежный гемостаз. Как процессы коагуляции, так и процессы фибринолиза участвуют в контроле послеродовой кровопотери, что подтверждает гипотезу о том, что применение транексамовой кислоты может быть эффективно в профилактике кровотечения в раннем послеродовом периоде. Соответственно, существует четкое теоретическое обоснование использования антифибринолитических средств для снижения послеродовой кровопотери [32, 33].

Кохрейновский систематический обзор, опубликованный в 2011 г., выявил пять рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих использование тра-

нексамовой кислоты для предотвращения кровотечения в раннем послеродовом периоде, два из них были включены в метаанализ, который охватил в общей сложности 453 женщины [30]. Авторы пришли к выводу, что транексамовая кислота снижает объем послеродовой кровопотери, однако необходимо дальнейшее изучение этого вопроса, чтобы определить целесообразность рутинного назначения транексамовой кислоты для профилактики послеродового кровотечения [30]. С тех пор было опубликовано несколько дополнительных исследований.

Проанализировано 10 опубликованных рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность транексамовой кислоты в профилактике кровотечения в раннем послеродовом периоде после операции кесарева сечения [26]. Во всех исследованиях у женщин, получавших транексамовую кислоту, был меньший объем кровопотери, чем у женщин, получавших плацебо, в то же время не было зафиксировано увеличения частоты неблагоприятных исходов. Однако в этих исследованиях не оценивалась безопасность для новорожденного, хотя транексамовая кислота вводилась в среднем за 10 мин до извлечения плода.

Н. Yang et al. (2001) сравнили эффективность применения транексамовой кислоты для предотвращения кровотечения в раннем послеродовом периоде при родах через естественные родовые пути в зависимости от дозы препарата. Женщины в 1-й группе (n=94) получали 1,0 г транексамовой кислоты внутривенно однократно, во 2-й группе (n=92) — 0,5 г транексамовой кислоты внутривенно, в 3-й группе (n=92) — 0,5 г аминотетилбензойной кислоты внутривенно, в 4-й группе (контрольной, n=87) антифибринолитический препарат не вводился. Исследователи пришли к выводу о большей эффективности дозы 1 г транексамовой кислоты в отношении профилактики послеродового кровотечения [34].

В исследовании К. Gungorduk et al. (2013) показано, что применение транексамовой кислоты для профилактики послеродового кровотечения при естественных родах снижает объем кровопотери, частоту развития анемии и не увеличивает частоту тромбозомболических осложнений. Следовательно, транексамовая кислота является перспективным препаратом для профилактики кровотечения в раннем послеродовом периоде вне зависимости от метода родоразрешения [35].

По данным Кохрейновского обзора 2018 г. (проанализированы два исследования, включающих 20 172 женщины), применение транексамовой кислоты уже при лечении кровотечения в послеродовом периоде снижает риски материнской смертности из-за кровотечения, причем препарат более эффективен при введении 1 г в течение 1–3 ч после родов, в то время как при введении препарата через 3 ч не было достоверной разницы в объеме кровопотери. Применение транексамовой кислоты снижает риски смерти после родов от всех причин и не влияет на частоту тяжелой материнской заболеваемости. Также было отмечено снижение необходимости в хирургическом гемостазе в группе женщин, получивших транексамовую кислоту [36].

Бесспорным преимуществом препаратов транексамовой кислоты является возможность их применения не только после родов, но и во время беременности. Препарат для гемостатической терапии, используемый в I и II триместрах беременности, должен отвечать ряду требований: не иметь эмбриотоксического и тератогенного эффектов,

действовать быстро и эффективно (т. к. при угрожающем и начавшемся аборте очень важен фактор времени), не иметь кумулятивного эффекта, оказывать незначительное системное влияние на гемостаз. Последний фактор является особенно важным, т. к. активация внутрисосудистого свертывания, с одной стороны, может вести к микротромбозу, что нарушает плацентацию, особенно в условиях физиологической гиперкоагуляции при беременности, а с другой стороны, небезопасно для организма матери в связи с риском развития тромбоза. Транексамовая кислота, являясь антифибринолитическим средством, ингибирует действие активатора плазмина и плазминогена. Это позволяет препарату оказывать гемостатическое действие без системного воздействия и выраженного влияния на гемостаз [33, 37, 38]. При применении транексамовой кислоты коагуляционный потенциал крови у беременных не повышался, следовательно, не было отмечено повышения частоты тромботических осложнений по сравнению с пациентками, не принимавшими препарат [39]. Во время беременности Транексам назначается по 500 мг 3–4 р./сут до полной остановки кровотечения. После внутривенного введения целесообразен переход на пероральный прием препарата [40].

Важным фармакологическим свойством транексамовой кислоты, особенно при беременности, является ее противовоспалительное действие, которое обусловлено подавлением образования кининов, провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина 1, интерлейкина 2) и других активных пептидов, участвующих в воспалительных и аллергических реакциях.

Таким образом, транексамовая кислота может быть использована в качестве гемостатического средства как во время беременности, так и после родов в комплексной терапии послеродового кровотечения.

При внутривенном введении транексамовая кислота снижает смертность среди женщин с кровотечением в раннем послеродовом периоде независимо от способа родоразрешения и без увеличения риска тромбоэмболических осложнений [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, в последние годы появляются данные, свидетельствующие о снижении объема кровопотери после родов и во время операций кесарева сечения на фоне приема транексамовой кислоты. В этой связи ряд авторов высказывают предположения о возможном рутинном использовании препарата в целях профилактики повышенной кровопотери в родах и при кесаревом сечении [33, 41, 42]. Особую значимость такой профилактический подход приобретает в группах риска по развитию кровотечений (у женщин с тромбоцитопенией, при миоме матки, низком прикреплении плаценты и т. п.) [33, 42]. Профилактическое использование транексамовой кислоты для предотвращения кровотечения в раннем послеродовом периоде продолжает изучаться.

Литература

1. Khan K.S., Wojdyla D., Say L. et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367:1066–1074.
2. Say L., Chou D., Gemmill A. et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *Lancet Global Health*. 2014;2(6):e323–e333.
3. Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю., Андреев Е.М. и др. Демографический ежегодник России. 2017. М.: Росстат; 2017.

4. Deneux-Tharoux C., Dupont C., Colin C. et al. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial *BJOG*. *Int J Obstet Gynaecol*. 2010;117:1278–1287.
5. Kramer M.S., Berg C., Abenheim H. et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum haemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:449e1–7.
6. Calvert C., Thomas S.L., Ronsmans C. et al. Identifying regional variation in the prevalence of postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e41114.
7. Bateman B.T., Berman M.F., Riley L.E., Leftert L.R. The epidemiology of postpartum haemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg*. 2010;110:1368–1373.
8. Российский статистический ежегодник. М., Росстат; 2018.
9. Шевелева А.С. Физиологические изменения в системе гемостаза во время беременности. Медицина: вызовы сегодняшнего дня. Материалы V Междунар. науч. конф. (Санкт-Петербург, июль 2018 г.). СПб.: Свое издательство; 2018.
10. Кириушенок П.А. Физиология системы гемостаза и ее особенности при осложненной беременности. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2010;4:18–22.
11. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Заболотских Т.В. Геморрагический синдром в клинической практике. Благовещенск; 2014.
12. Ящук А.Г., Масленников А.В., Тимершина И.Р. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010;4:17–19.
13. Callaghan W.M., Kuklina E.V., Berg C.J. Trends in postpartum haemorrhage: United States, 1994–2006. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:353e1–6.
14. Bateman B.T., Berman M.F., Riley L.E., Leftert L.R. The epidemiology of postpartum haemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg*. 2010;110:1368–1373.
15. Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях. Клинические рекомендации (протокол). М., 2014.
16. Mathai M., Gülmezoglu A.M., Hill S. Saving women's lives: evidence-based recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage *Bull World Health Org*. 2007;85:322–323.
17. McCormick M.L., Sanghvi H.C.G., Kinzie B., McIntosh N. Preventing postpartum haemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77:267–275.
18. World Health Organization Recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. WHO; 2012.
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Prevention and management of postpartum haemorrhage. RCOG. Guidelines No 52. London; 2009.
20. Begley C.M., Gyte G.M.L., Devane D. et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;11:CD007412.
21. Westhoff G., Cotter A.M., Tolosa J.E. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD001808.
22. Deneux-Tharoux C., Sentilhes L., Maillard F. et al. Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR). *BMJ*. 2013;346:f1541.
23. Gülmezoglu A.M., Lumbiganon P., Landoulsi S. et al. Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1721–1727.
24. McDonald S.J., Middleton P., Dowswell T., Morris P.S. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD004074.
25. Chen M., Chang Q., Duan T. et al. Uterine massage to reduce blood loss after vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;122:290–295.
26. Sentilhes L., Lasocki S., Ducloy-Bouthors A.S. et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth*. 2015;114(4):576–587.
27. Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J. et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD001886.
28. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:23–32.
29. Matteson K.A., Rahn D.D., Wheeler T.L. et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2013;121(3):632–643.
30. Novikova N., Hofmeyr G.J. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7:CD007872.
31. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29:125–130.
32. Ducloy-Bouthors A.-S., Jude B., Duhamel A. et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care*. 2011;15:R117.
33. Peitsidis P., Kadir R.A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:503–516.
34. Yang H., Zheng S., Shi C. Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood loss: a randomized, comparative, multicenter trial. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2001;36:590–592.
35. Gungorduk K., Ascioğlu O., Yıldırım G. et al. Can intravenous injection of tranexamic acid be used in routine practice with active management of the third stage of labor in vaginal delivery? A randomized controlled study. *Am J Perinatol*. 2013;30:407–413.
36. Shakur H., Beaumont D., Pavord S. et al. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD012964. DOI: 10.1002/14651858.CD012964.

37. De Lange N.M., Lancé M.D., de Groot R. et al. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. *Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage*. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2012;67(7):426–435.

38. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Ионанидзе Т.Б. Гемостатическая терапия при кровотечениях во время беременности. Эффективная фармакотерапия. 2013;4:6–11.

39. Lindoff C., Rybo G., Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb. Haemost.* 1993;70(2):238–240.

40. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Ионанидзе Т.Б. Кровотечения до 22 недель беременности: клиника, диагностика, гемостатическая терапия. Медицинский совет. 2014;9:60–63.

41. Баев О.Р. Профилактика кровотечений в последовом и раннем послеродовом периоде. Активная или выжидательная тактика? *Акушерство и гинекология*. 2011;6:27–30.

42. Onwuemene O., Green D., Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2012;119(1):3–5.

References

1. Khan K.S., Wojdyla D., Say L. et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367:1066–1074.

2. Say L., Chou D., Gemmill A. et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *Lancet Global Health*. 2014;2(6):e323–e333.

3. Oksenoy G.K., Nikitina S.Yu., Andreev E.M. et al. *Demographic Yearbook of Russia*. 2017. M.: Rosstat; 2017 (in Russ.).

4. Deneux-Tharaux C., Dupont C., Colin C. et al. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial *BJOG*. *Int J Obstet Gynaecol.* 2010;117:1278–1287.

5. Kramer M.S., Berg C., Abenhaim H. et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum haemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:449e1–7.

6. Calvert C., Thomas S.L., Ronsmans C. et al. Identifying regional variation in the prevalence of postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e41114.

7. Bateman B.T., Berman M.F., Riley L.E., Leffert L.R. The epidemiology of postpartum haemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg.* 2010;110:1368–1373.

8. Russian statistical yearbook. M., Rosstat; 2018 (in Russ.).

9. Sheveleva A.S. Physiological changes in the hemostatic system during pregnancy. Medicine: the challenges of today. *Materials V International. scientific conf.* (St. Petersburg, July 2018). SPb.: Svoye izdatel'stvo; 2018 (in Russ.).

10. Kiryushenkov P.A. Physiology of the hemostatic system and its features in uncomplicated pregnancy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. 2010;4:18–22 (in Russ.).

11. Wojciechowski V.V., Landyshev Yu.S., Tseluiko S.S., Zabolotskikh T.V. Hemorrhagic syndrome in clinical practice. *Blagoveshchensk*; 2014 (in Russ.).

12. Yashchuk A.G., Maslennikov A.V., Timerschina I.R. The state of vascular platelet hemostasis during pregnancy: signs of normal and pathological conditions. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2010;4:17–19 (in Russ.).

13. Callaghan W.M., Kuklina E.V., Berg C.J. Trends in postpartum haemorrhage: United States, 1994–2006. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:353e1–6.

14. Bateman B.T., Berman M.F., Riley L.E., Leffert L.R. The epidemiology of postpartum haemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg.* 2010;110:1368–1373.

15. Prevention, treatment and maintenance algorithm for obstetric hemorrhage. *Clinical recommendations (protocol)*. M., 2014 (in Russ.).

16. Mathai M., Gülmezoglu A.M., Hill S. Saving women's lives: evidence-based recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage *Bull World Health Org.* 2007;85:322–323.

17. McCormick M.L., Sanghvi H.C.G., Kinzie B., McIntosh N. Preventing postpartum haemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77:267–275.

18. World Health Organization Recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. WHO; 2012.

19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Prevention and management of postpartum haemorrhage, RCOG. Guidelines No 52. London; 2009.

20. Begley C.M., Gyte G.M.L., Devane D. et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;11:CD007412.

21. Westhoff G., Cotter A.M., Tolosa J.E. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD001808.

22. Deneux-Tharaux C., Sentilhes L., Maillard F. et al. Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR). *BMJ*. 2013;346:f1541.

23. Gülmezoglu A.M., Lumbiganon P., Landoulsi S. et al. Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1721–1727.

24. McDonald S.J., Middleton P., Dowswell T., Morris P.S. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD004074.

25. Chen M., Chang Q., Duan T. et al. Uterine massage to reduce blood loss after vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;122:290–295.

26. Sentilhes L., Lasocki S., Ducloy-Bouthors A.S. et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2015;114(4):576–587.

27. Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J. et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD001886.

28. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:23–32.

29. Matteson K.A., Rahn D.D., Wheeler T.L. et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):632–643.

30. Novikova N., Hofmeyr G.J. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD007872.

31. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:125–130.

32. Ducloy-Bouthors A.-S., Jude B., Duhamel A. et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care.* 2011;15:R117.

33. Peitsidis P., Kadir R.A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:503–516.

34. Yang H., Zheng S., Shi C. Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood loss: a randomized, comparative, multicenter trial. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2001;36:590–592.

35. Gungorduk K., Ascioğlu O., Yıldırım G. et al. Can intravenous injection of tranexamic acid be used in routine practice with active management of the third stage of labor in vaginal delivery? A randomized controlled study. *Am J Perinatol.* 2013;30:407–413.

36. Shakur H., Beaumont D., Pavord S. et al. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD012964. DOI: 10.1002/14651858.CD012964.

37. De Lange N.M., Lancé M.D., de Groot R. et al. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. *Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage*. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2012;67(7):426–435.

38. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Ионанидзе Т.Б. Hemostatic therapy for bleeding during pregnancy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;4:6–11 (in Russ.).

39. Lindoff C., Rybo G., Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb. Haemost.* 1993;70(2):238–240.

40. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Ионанидзе Т.Б. Bleeding up to 22 weeks of pregnancy: clinic, diagnosis, hemostatic therapy. *Meditsinskiy sovet*. 2014;9:60–63 (in Russ.).

41. Баев О.Р. Prevention of bleeding in the sequence and the early postpartum period. Active or expectant tactics? *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;6:27–30 (in Russ.).

42. Onwuemene O., Green D., Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2012;119(1):3–5.

Сведения об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета;

Джохадзе Лела Сергеевна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета.

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: *Джохадзе Лела Сергеевна, e-mail: anton-b1@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 23.10.2018.*

About the authors:

Yulia E. Dobrokhotova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty;

Lela S. Djokhadze — MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty.

Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Contact information: *Lela S. Djokhadze, e-mail: anton-b1@mail.ru. Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 23.10.2018.*