

Аномальные маточные кровотечения. Гемостатическая терапия: взгляд гематолога

М.А. Виноградова✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Аномальные маточные кровотечения (АМК) – распространенная патология на стыке специальностей, преимущественно встречающаяся у женщин репродуктивного возраста. Выделяют 2 основные группы их причин: структурная патология женской репродуктивной системы и функциональные изменения, к которым относится в том числе патология системы гемостаза. Независимо от выраженности проявлений, для эффективности лечения важно установить достоверную причину АМК и выбрать прецизионную терапевтическую стратегию. Однако существуют универсальные терапевтические подходы, позволяющие обеспечить гемостатический эффект вне зависимости от этиологии процесса. Ингибиторы фибринолиза, в частности транексамовая кислота, – основа данного подхода.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, обильные менструальные кровотечения, женщины репродуктивного возраста, кровотечения в пременопаузе, транексамовая кислота, ингибиторы фибринолиза

Для цитирования: Виноградова М.А. Аномальные маточные кровотечения. Гемостатическая терапия: взгляд гематолога. Гинекология. 2022;24(2):157–162. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201483

BEST PRACTICE

Abnormal uterine bleeding. Hemostatic therapy: hematologist point of view

Maria A. Vinogradova✉

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Abnormal uterine bleeding (AUB) is a common pathology at the confluence of different specialties, mainly occurring in women of reproductive age. There are two main groups of AUB causes: the structural pathology of the female reproductive system and the functional changes, which include the pathology of the hemostatic system, among other things. Regardless of the severity of manifestations, for the efficacy of the treatment, it is important to establish the certain cause of AUB and to choose the precision therapeutic strategy. However, there are universal therapeutic approaches to provide the hemostatic effect, regardless of the etiology of the process. Fibrinolysis inhibitors, in particular, tranexamic acid, are the basis of this approach.

Keywords: abnormal uterine bleeding, heavy menstrual bleeding, women of reproductive age, perimenopause bleeding, tranexamic acid, fibrinolysis inhibitors

For citation: Vinogradova MA. Abnormal uterine bleeding. Hemostatic therapy: hematologist point of view. Gynecology. 2022;24(2):157–162.

DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201483

Введение

Аномальные маточные кровотечения (АМК) нарушают качество жизни до 30% пациенток репродуктивного возраста, создавая значительные физические, эмоциональные, сексуальные, социальные и финансовые проблемы [1–3].

Как известно, АМК включают спектр симптомов, таких как обильные менструальные кровотечения (ОМК), межменструальные кровотечения и сочетание обильных и продолжительных менструальных кровотечений [4]. Терминология АМК была установлена Международной федерацией акушеров и гинекологов, рабочей группой по менструальным расстройствам в 2011 г. и с тех пор принимается во всем мире.

Основная цель терапии АМК – прекращение маточного кровотечения, по возможности без хирургического вмешательства при отсутствии структурной патологии. Варианты терапии различные: от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5] до агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ) [6, 7]. Но наиболее широко

применимы транексамовая кислота (ТК) и гормональные контрацептивы [8–10].

В табл. 1 представлены основные рекомендации по медикаментозной коррекции АМК (выбор терапии зависит от причины, необходимости контрацепции и наличия противопоказаний) [7, 11, 12].

Очевидно, что ТК является одним из эффективных и наиболее распространенных видов терапии, назначаемых практически независимо от причины АМК [13, 14].

ТК представляет собой ингибитор фибринолиза. Будучи синтетическим аналогом аминокислоты лизина, она действует путем обратимого связывания с лизиновыми рецепторами, препятствует превращению плазминогена в плазмин и в конечном счете – деградации фибрина. Этот эффект наблюдается в периферической крови, менструальной жидкости и эндометрии – во всех местах, где наблюдается повышенный фибринолиз у женщин с АМК [15]. Выявлена корреляция между дозой ТК и кровопотерей (снижение объема на 45–60% при более высоких дозах [16].

Информация об авторе / Information about the author

✉ Виноградова Мария Алексеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mary-grape@ya.ru; ORCID: 000-0001-9827-1922

✉ Maria A. Vinogradova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mary-grape@ya.ru; ORCID: 000-0001-9827-1922

ТК используется в различных странах мира для лечения АМК уже более 40 лет без каких-либо указаний на повышение частоты тромбозов [17, 18].

История ТК

- 1945 г. – после Второй мировой войны доктора Окамото, семейная пара из Японии, посвятили свои исследования гемостазу, используя «собственную кровь ввиду недостатка ресурсов» [19].
- 1960-е годы – исследования эpsilon-аминокапроновой кислоты как препарата, призванного снизить высокую смертность от послеродовых кровотечений, продемонстрировали потребность в создании нового, более эффективного агента.
- 1961 г. – открыта 1-(аминометил)циклогексан-4-карбоновая кислота (АМК), или ТК, химически сходная с аминокaproновой кислотой, но обладающая в 27 раз более мощным гемостатическим эффектом. Далее она продемонстрировала свою эффективность в многочисленных исследованиях при кровотечениях в различных областях медицины [20].

Механизм действия

При любом кровотечении, как только запускается система гемостаза, параллельно активизируется фибринолитическая система, направленная на растворение тромба. Фибринолиз начинается с активации пламиногена и связывания активного комплекса с нитями фибрина за счет лизин-связывающего участка пламиногена. В результате активации пламиноген превращается в плазмин, который расщепляет фибрин, и тромб растворяется. Ряд патологических геморрагических состояний обусловлен избыточным фибринолизом [20].

ТК блокирует лизин-связывающий участок в пламиногене, в результате чего пламиноген не может активироваться, чтобы оказать свое действие. Плазмин не образуется, нити фибрина не распадаются, замедляется время растворения тромба [21].

Основное про ТК

- Является эффективным терапевтическим подходом при АМК независимо от его причины [22].
- Входит в перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 2020-е годы.
- Входит в Российские клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов «Аномальные маточные кровотечения» в качестве 1-й линии терапии.
- Рекомендована Американской коллегией акушеров-гинекологов для лечения острых АМК.
- Рекомендована Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании для коррекции ОМК.
- Не увеличивает риск тромбообразования.
- Снижает риск кровотечения и часто риск смерти от кровотечения.

Противопоказаниями к применению ТК являются текущая клиническая картина или анамнез тромбоза, его повышенный риск, окклюзия сосудов сетчатки и использование комбинированных гормональных контрацептивов. В России венозный или артериальный тромбоз в настоящее время или в анамнезе является противопоказанием при невозможности одновременной терапии антикоагулянтами.

В то же время в международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 20 600 женщин с послеродовым кровотечением не наблюдалось повышенного риска венозной тромбоэмболии

Таблица 1. Терапия АМК [7, 11, 12]

Table 1. Treatment of AUB [7, 11, 12]

Клинический вариант	Терапия
Острое АМК (нормальная матка без установленной органической причины кровотечения)	ТК внутрь
	Монофазные КОК
	Агонисты ГнРГ
Хронические ОМК	ТК
	НПВП
	ЛНГ-ВМС
	КОК
	Прогестагены в непрерывном режиме
АМК при миоме матки	ТК
	НПВП
	ЛНГ-ВМС (при неизменном размере полости матки)
	Прогестагены в непрерывном режиме
	КОК
Наследственные геморрагические заболевания	ТК
	КОК
	ЛНГ-ВМС
	Десмопрессин
	Препарат фактора свертывания крови (при его дефиците)
Антикоагулянтная терапия	ЛНГ-ВМС
	Прогестагены в непрерывном режиме
	ТК

у женщин, рандомизированных в группу ТК (n=10 050), по сравнению с плацебо (n=10 009). И это несмотря на повышенную склонность к венозным тромбозам из-за связанных с беременностью гормональных изменений системы свертывания крови, акушерскую травму и ограничение подвижности [23].

По имеющимся данным, фоновая частота тромботических событий среди женщин репродуктивного возраста достигает 4–5/10 000 пациенто-лет. Считается, что гормональные контрацептивы удваивают этот риск примерно до 8–9/10 000 [24]. Обширный клинический опыт, демонстрирующий безопасность краткосрочного воздействия ТК и его благоприятные эффекты при остром АМК, позволяет предположить, что преимущества терапии для большинства женщин перевешивают потенциальные риски [25].

Комбинированные гормональные препараты часто эффективны при длительном лечении АМК и могут давать дополнительные противозачаточные и неконтрацептивные преимущества. Но эффективное применение ТК при АМК доказано с 1970-х годов и не сопровождается повышением риска тромботических осложнений [26, 27].

Женщинам с повышенным тромбогенным риском, который превышает риск, ассоциированный с гормональной терапией, следует избегать применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) для лечения хронических ОМК [28].

При отсутствии эффективной терапии АМК неизбежным становится формирование железодефицита и анемии. Ряд факторов способен усугублять выраженность железодефицитных состояний. Становление регулярного менструального цикла, особенно в случае повышенного объема кровопотери, неполноценное питание, диеты (вегетарианство), быстрый рост и развитие способствуют усугублению дефицита железа. Его низкий уровень является самой распространенной причиной анемии у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста.

Таблица 2. Критерии скрининга наследственных нарушений свертываемости крови у женщин с АМК [31]**Table 2. Screening criteria for inherited clotting disorders in women with AUB [31]**

Подростки
Менструации продолжительностью более 7 дней
Кровотечение через прокладку или тампон через 1 ч
Сгустки диаметром более 3 см
Анемия или латентный железодефицит
Кровотечение, требующее переливания крови
Рефрактерные ОМК
Семейный анамнез нарушений свертываемости крови
История сильного или продолжительного кровотечения после процедуры или хирургического вмешательства (удаления зуба, операции, родов)
Длительное кровотечение из небольших ран, длящееся более 15 мин или самопроизвольно повторяющееся в течение 7 дней после ранения (НИН)
Взрослые
Чрезвычайно сильное кровотечение после менархе
Кровотечение, требующее переливания крови
Послеродовое кровотечение
Кровотечение, связанное с операцией
Кровотечение, связанное со стоматологической манипуляцией
Два или более из следующих условий
Носовое кровотечение 1–2 раза в месяц (более 10 мин или требующее медицинской помощи)
Частая кровоточивость десен
Семейный анамнез симптомов кровотечения

По определению ВОЗ, анемией считается снижение гемоглобина менее 120 г/л у подростков 12–15 лет и небеременных женщин. До 30,2% небеременных женщин страдают анемией, более чем у половины из них причиной является железодефицит (ВОЗ, 2001). Распространенность железодефицитных состояний неодинакова в различных странах и зависит от социальных и экономических условий [29].

Анемия снижает качество жизни, может являться фоном для возникновения различных заболеваний, ухудшает работоспособность и эмоциональный фон. При анемии тяжелой степени возникает необходимость заместительной трансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами донорской крови и, соответственно, возрастает потенциальный риск осложнений, связанных с аллогенными гемотрансфузиями.

Основа диагностики железодефицитной анемии – изолированное снижение гемоглобина в общем анализе крови. Может быть выявлено уменьшение среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците (микроцитоз).

Критерии диагноза – снижение гемоглобина в общем анализе крови (менее 115–120 г/л), снижение ферритина сыворотки (менее 20–30 мг/мл).

Профилактика железодефицитной анемии

- Обеспечение полноценного питания, содержащего достаточное количество витаминов и микроэлементов.
- Своевременная диагностика и коррекция наследственных и хронических состояний, способствующих развитию железодефицитной анемии (заболеваний желудочно-кишечного тракта, недостаточного поступления экзогенного железа, наследственных геморрагических заболеваний, избыточных потерь железа) [12, 13].

Наиболее распространенной причиной железодефицитной анемии у подростков являются рецидивирующие АМК.

Наибольшее затруднение в настоящее время вызывает своевременная диагностика наследственных коагулопатий, нередко лежащих в основе АМК.

Наследственные геморрагические заболевания

Свыше 20% рецидивирующих АМК обусловлены наследственными коагулопатиями. Наиболее частой причиной среди них является болезнь Виллебранда (5–18%). Другие причины: тромбоцитопатии (1–5%), носительство гемофилии А и В (1–3,5%), редкие дефициты факторов свертывания I, II, V, VII, X, XI, XIII (1%) [30]. Среди пациенток с установленным диагнозом наследственной коагулопатии 50–70% страдают АМК (табл. 2).

Болезнь Виллебранда – это наследственное геморрагическое заболевание, связанное с количественным и качественным дефектом фактора фон Виллебранда. Тип наследования преимущественно аутосомно-доминантный, в редких случаях – аутосомно-рецессивный. Клиническая картина зависит от типа мутации и степени экспрессии гена и включает различные проявления кровоточивости (кожа и слизистые оболочки). У большинства пациентов (более 70%) болезнь протекает в легкой форме, интенсивность геморрагических проявлений варьирует от малосимптомных до жизнеугрожающих кровотечений при тяжелых формах.

Критериями диагноза болезни Виллебранда являются:

- отягощенный наследственный анамнез (повышенная кровоточивость у ближайших родственников);
- личный анамнез: не менее 2 геморрагических эпизодов, требующих терапии, или 3 эпизода одной локализации;
- снижение ристоцетин-кофакторной активности фактора фон Виллебранда, выявляемое при анализе крови [12].

Болезнь Виллебранда встречается практически с равной частотой у лиц женского и мужского пола, однако у женщин в связи с наличием большего количества факторов, предрасполагающих к проявлениям кровоточивости (менструации, беременность, роды, послеродовой период), заболевание чаще манифестирует. Основным симптомом является кожно-слизистый геморрагический синдром. У многих больных уже в детском возрасте появляются кровотечения из носа, кожные геморрагии, длительные кровотечения после оперативных вмешательств. Важно, что у женщин с момента менархе менструации часто протекают по типу ОМК и нередко сопровождаются железодефицитной постгеморрагической анемией. Кроме того, возможны такие проявления, как геморрагические кисты яичников, апоплексия яичника, внутрибрюшное кровотечение. Все женщины с АМК, не обусловленными гинекологической патологией, должны быть обследованы на предмет болезни Виллебранда. Хирургические методы лечения маточных кровотечений (выскабливание полости матки) неэффективны при болезни Виллебранда.

Диагностика болезни Виллебранда

Первичное обследование:

- общий анализ крови;
- активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс;
- агрегация тромбоцитов.

Специализированный базовый лабораторный скрининг:

- антиген фактора фон Виллебранда;
- ристоцетин-кофакторная активность фактора фон Виллебранда;
- концентрация фактора свертывания VIII.

В случае снижения ристоцетин-кофакторной активности менее 40% диагноз болезни Виллебранда подтверждается, далее при более детальном обследовании в специализированном гематологическом центре уточняется тип болезни Виллебранда, так как от типа заболевания зависит выбор терапевтических мероприятий.

В случае нормальных значений ристоцетин-кофакторной активности ведущую роль приобретает значение концентрации фактора VIII (при ее снижении есть вероятность болезни Виллебранда 2-го типа).

Лечение после подтверждения болезни Виллебранда требуется в случае рецидивирующих кровотечений, снижающих качество жизни пациента, а также при остром кровотечении или при инвазивных манипуляциях/хирургических вмешательствах.

При установлении диагноза болезни Виллебранда для лечения АМК применяют следующие лекарственные препараты: ТК, десмопрессин, КОК; при недостаточной эффективности – концентраты факторов свертывания (при АМК более 7 сут или доказанном выраженном дефиците эндогенных факторов – в дозе 40–50 МЕ фактора фон Виллебранда на 1 кг массы тела в сутки).

Десмопрессина ацетат – синтетический аналог вазопрессина с модификациями, направленными на снижение прессорной активности гормона. Десмопрессин повышает концентрацию фактора фон Виллебранда и активность фактора свертывания крови VIII путем их высвобождения из эндотелиальных клеток и является 1-й линией терапии для пациентов с легкой формой болезни.

Однако повторное введение десмопрессина в течение 48 ч вызывает истощение запасов фактора фон Виллебранда и может привести к тахифилаксии (снижению ответа на лечение) и отсутствию адекватного ответа при последующем назначении [12]. Кроме того, в РФ в настоящее время нет зарегистрированных препаратов десмопрессина для лечения болезни Виллебранда.

Известно, что введение эстрогенов повышает ристоцетин-кофакторную активность фактора фон Виллебранда и концентрацию фактора свертывания крови VIII. Для лечения АМК может оказаться достаточным назначение КОК или внутриматочной левоноргестрел-высвобождающей системы (ЛНГ-ВМС) для женщин репродуктивного возраста с болезнью Виллебранда.

В то же время девочкам-подросткам или молодым женщинам, планирующим беременность, более целесообразно назначение ТК на период менструации в интермиттирующем режиме.

При неэффективности проводимой терапии необходимо назначение концентратов факторов свертывания фон Виллебранда/VIII (Гемате П, Вилате).

Тактика, направленная на своевременную диагностику болезни Виллебранда в детском возрасте, позволяет обеспечить профилактику и адекватную терапию геморрагических осложнений и железодефицитной анемии как следствия хронической кровопотери, тем самым свести к минимуму клинические проявления заболевания и улучшить качество жизни пациентов [32]. В случае возникновения рецидивирующего АМК обязателен комплекс диагностических мероприятий по диагностике болезни Виллебранда [33].

Еще одной причиной АМК может быть ятрогения, например из-за тромбопрофилактики, особенно в случае использования прямых оральных антикоагулянтов. Особую актуальность данная причина приобрела в период пандемии COVID-19, когда участилось назначение антикоагулянтов в качестве первичной тромбопрофилактики, а также бескон-

трольное их применение [34]. В данном случае основные терапевтические подходы к остановке маточного кровотечения остаются прежними, но на ведущую позицию выходит коррекция дозы антикоагулянтного препарата вплоть до его отмены в отсутствие абсолютных показаний к продолжению антитромботического воздействия. В случае вторичной тромбопрофилактики, особенно когда ее отмена недопустима, вновь основой терапии будет являться системное гемостатическое воздействие, в частности применение ТК.

Заключение

Лечение АМК у женщин репродуктивного возраста – распространенная проблема, с которой встречаются врачи различных специальностей. При отсутствии структурной патологии органов женской репродуктивной системы важнейшей терапевтической стратегией становится системная коррекция геморрагического синдрома с минимизацией риска тромботических событий. Эффективной и безопасной основой данной стратегии в течение нескольких десятилетий является ТК. В монорежиме или в сочетании с назначением гормональных препаратов ТК позволяет не только корректировать избыточные кровопотери, но и профилировать постгеморрагические осложнения и в целом восстанавливать качество жизни женщин.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Funding source. The article was prepared with the support of Nizhpharm OJSC (the STADA group). The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company

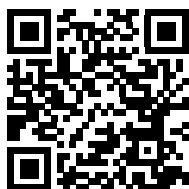
Литература/References

1. Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;(93):52-7.
2. Lukes AS, Baker J, Eder S, Adomako TL. Daily menstrual blood loss and quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Womens Health.* 2012;8(5):503-11.
3. Matteson KA, Baker CA, Clark MA, Frick KD. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the Medical Expenditures Panel Survey. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22:959-65.
4. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13. DOI:10.1016/j.ijgo.2010.11.011
5. Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013:000400.
6. NICE Clinical Guideline «Heavy menstrual bleeding», 2007, updated 2018, 2020. Available at: <https://nice.org.uk/guidance/ng88> Accessed: 14.03.2022.
7. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации Минздрава России «Аномальные маточные кровотечения»,

- 2021 г. Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology Ссылка активна на 14.03.2022 [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii "Anomal'nye matochnye krvotekheniia", 2021. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology Accessed: 14.03.2022 (in Russian)].
8. Chimbira TH, Anderson ABM, Naish C, et al. Reduction of menstrual blood loss by danazol in unexplained menorrhagia: lack of effect of placebo. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:1152-8.
 9. Jensen JT, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117:777-87.
 10. Mansour D. Modern management of abnormal uterine bleeding – the levonorgestrel intra-uterine system. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21:1107-21.
 11. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrua lbleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;116:865-75.
 12. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Лихачева Е.А., Свирин П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда, 2014. Режим доступа: https://npngo.ru/uploads/media_document/287/847cfff-3420-4475-93ee-b1832519bb46.pdf Ссылка активна на 14.03.2022 [Zozulia NI, Kumskova MA, Likhacheva EA, Svirin PV. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu bolezni Villebranda, 2014. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/287/847cfff-3420-4475-93ee-b1832519bb46.pdf Accessed: 14.03.2022 (in Russian)].
 13. Bradley LD, Ndeye-Aicha Gueye. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *AJOG.* 2016;31-44.
 14. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018(4):CD000249.
 15. Cai J, Ribkoff J, Olson S, et al. The many roles of tranexamic acid: an overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. *Eur J Haematol.* 2020(104):79-87.
 16. Gleeson NC. Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with normal menstruation and essential menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:178-83.
 17. Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents. Part 1: in major surgery. *Drug Saf.* 2008;31(3):217-30.
 18. Roberts I, Shakur-Still H, Afolabi A, et al. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395:1927-36.
 19. Chornenki NLJ, Um KJ, Mendoza PA, et al. Risk of venous and arterial thrombosis in non-surgical patients receiving systemic tranexamic acid: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res [Internet].* 2019;179:81-86. DOI:10.1016/j.throm res.2019.05.003
 20. Okamoto S, Okamoto U. Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid: AMCHA. A new potent inhibitor of fibrinolysis. *Keio J Med.* 1962;11:105-15.
 21. Relke N, Chornenki NLJ, Sholzberg M. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5:e12546.
 22. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *NEJM.* 1998;339:245-53.
 23. Thorne JG, James PD, Reid RL. Heavy menstrual bleeding: is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception? *Contraception.* 2018;98(1):1-3. DOI:10.1016/j.contraception.2018.02.008
 24. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008;6:632-7.
 25. Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception.* 2007;75:328-36.
 26. Klok FA, Schreiber K, Stach K, et al. Oral contraception and menstrual bleeding during treatment of venous thromboembolism: expert opinion versus current practice. *Thromb Res.* 2017;153:101-7.
 27. La S, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid. a double-blind trial summary: a double-blind trial. *Br Med J.* 1970;4:214-6.
 28. Reid RL, Westhoff C, Mansour D, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism: consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plan Reprod Heal Care.* 2010;36:117-22.
 29. Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1-76.
 30. Ker K, Roberts I, Chaudhri R, et al. Tranexamic acid for the prevention of postpartum bleeding in women with anaemia: study protocol for an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials.* 2018;19:1-19.
 31. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia.* 2008;14(2):171-232.
 32. Bradley LD, Gueye N-A. The medical treatment of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):31-44.
 33. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5:301-25.
 34. Lin H, Xu L, Yu S, et al. Therapeutics targeting the fibrinolytic system. *Exp Mol Med.* 2020;52:367-79.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCTOR.RU