

МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НОСОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ И КРОВОТЕЧЕНИЯ ПОЛОСТИ РТА

Ken Milne over at
The Skeptics Guide to Emergency Medicine

(The SGEM): SGEM #53 – Sunday, Bloody Sunday (Epistaxis and Tranexamic Acid)

В последнее время на различных социальных ресурсах возникло большое число обсуждений касательно возможности местного применения транексамовой кислоты при лечении носового кровотечения и кровотечения полости рта. Казалось бы, люди рады тому, что данный метод эффективен, однако авторы статьи ставят перед собой цель с помощью научной литературы найти доказательства показаний к местному применению транексамовой кислоты (ТХА) и найти наиболее оптимальный способ ее применения для данной клинической дилеммы. Был проведен поиск с помощью систем PubMed и Ovid search через термины «местный» И/ИЛИ «оральный раствор» И/ИЛИ «носовое», ПЛЮС «транексамовая кислота».

КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ:

1. Научные работы, посвященные лечению носового кровотечения и кровотечения полости рта с помощью транексамовой кислоты.
2. Безопасный и эффективный способ применения транексамовой кислоты и ее дозировка.

Несмотря на то, что существует небольшое количество данных по применению транексамовой кислоты для лечения кровотечений носа и полости рта непосредственно в отделении неотложной помощи, препарат в различных ситуациях применялся для остановки кровотечения ротовой полости, гифем и после удаления зуба. Применение транексамовой кислоты изучалось среди пациентов, которые как проходили антикоагулянтную терапию, так и не принимавших антикоагулянты; у которых как отсутствовали, так и присутствовали нарушения свертываемости крови (например, гемофилия). Исходя из данных исследований, можно сделать вывод, что местное применение ТХА эффективно для остановки или контроля кровотечения, также была доказана безопасность применения препарата для таких случаев. Кроме того, было продемонстрировано, что после местного применения ТХА при носовом кровотечении пациенты быстрее выписывались из отделения неотложной помощи. **Растворы для местного применения готовятся как 5% раствор препарата для внутривенного применения (100 мг/мл) и хранят в холодильнике на протяжении 5 дней.**

АНАЛИЗ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ НОСА И РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

ОБЩИЕ ДАННЫЕ:

Транексамовая кислота – препарат-антифибринолитик, который обратимо связывается с плазминогеном и предотвращает взаимодействие с фибрином, ингибируя, таким образом, разжижение фибриновых тромбов. ТХА выпускается в форме раствора для инъекций 100 мг/мл. Внутривенный раствор имеет разрешение FDA для краткосрочного применения (2-8 дней) среди больных гемофилией для снижения или профилактики кровоизлияний, а также для снижения необходимости в заместительной терапии во время и после удаления зуба, а оральная форма зарегистрирована FDA как препарат для лечения обильных циклических менструальных кровотечений. Несмотря на узкий диапазон показаний к применению препарата, на которые было получено разрешение в США, он стал объектом исследований при различных ситуациях, которые включают в себя систематический

или местных гиперфибринолиз, в том числе и сердечную, ортопедическую и спинальную хирургию, послеродовые кровотечения, желудочно-кишечное кровотечение, травмы, носовое кровотечение и удаление зуба (McCormack, 2012). В различных исследованиях для внутривенного раствора, орального препарата и раствора для местного применения концентрация ТХА не была стандартизирована. **Местное применение ТХА – это вызывающая интерес опция, поскольку такое применение может ингибировать местный фибринолиз на участке кровотечения, имея при этом минимальную общую абсорбцию** (Ker, Beecher, and Roberts, 2013). Данная статья ставит целью проанализировать местное применение транексамовой кислоты при локальном гиперфибринолизе, такой как, как носовое кровотечение, зубное кровотечение и гифема.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ НОСОВОМ КРОВОТЕЧЕНИИ

В рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие 216 пациентов с постоянным носовым кровотечением и нарушениями свертываемости крови в анамнезе (тромбоцитопения, гемофилия, болезни тромбоцитов), которых в случайном порядке поделили на группы и давали ватный тампон, смоченный в транексамовой кислоте (500 мг в 5 мл) или тампон, смоченный в эпинефрине и лидокаине, далее в течение трех дней пациентам давали тампон с тетрациклином (передняя тампонада носа) (Zahed и проч., 2013). На исходном уровне среди пациентов, принимавших ТХА, было большее число имеющих носовые кровотечения в анамнезе ($p=0.001$), а прочие исходные характеристики (возраст, пол, содержание тромбоцитов, PT/INR) были схожими. **Наблюдалась статистически значительная разница во времени для остановки кровотечения – <10 минут (71% vs 31,2%; OR 2,28, $p<0.001$) и во времени выписки из реанимационного отделения – <2 часа (95,3% vs 6,4%; OR 14,8, $p<0.001$).** Также наблюдалась более высокая частота повторного кровотечения на протяжении первых 24 часов и в течение 1 недели среди группы пациентов, для которых применялась передняя тампонада носа, по сравнению с группой, принимавшей ТХА. Не было зафиксировано статистически важной разницы среди пациентов касаясь осложнений в реанимационном отделении. Данное исследование ограничивается тем, что в него не были включены случаи постериального носового кровотечения и не были включены пациенты, имеющие стартовые показатели INR >1,5, шок и видимые кровоточащие сосуды.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИФЕМЫ

Hosseini и проч. провели сравнительное исследование, которое включало 30 пациентов, имевших травматическую обширную гифему: принимавшие 5% глазные капли ТХА (ТХА 500 мг/5 мл в 5 мл капель «искусственные слезы», содержащих гидроксипропил метил, целлюлозу и декстран) через каждые 6 часов в течение 5 дней, в сравнении с ретроспективной группой пациентов с гифемой, принимавших плацебо или ТХА перорально (Jahadi Hosseini, Khalili, and Motallebi, 2014). Критерии исключения из исследования: микроскопическая гифема, разрыв глазного яблока, травмы заднего сегмента глаза, за исключением коммоции сетчатки, сахарный диабет, повышенное давление, коагулятивные нарушения, прием антикоагулянтов, беременные или кормящие женщины и дети младше 7 лет. Частота повторных кровотечений оценивалась на 4, 8 и 14 день. Повторное кровотечение наблюдалось только у одного пациента (3,3%), по сравнению с 26% в ретроспективной группе, принимавшей плацебо ($p=0.008$) и 10% пациентов, принимавших ТХА ($p=0.25$). В обеих случаях группа, для которой использовали местное применение ТХА, была значительно старше и имела значительно меньшее внутриглазное давление на исходном уровне. Местное лечение ТХА хорошо переносилось пациентами, и авторы исследования

пришли к выводу, что ТХА может быть вариантом лечения гифемы 1-3 степеней, хотя формат исследования и малый размер выборки не дали возможность прийти к окончательным выводам. Также строгий критерий исключения ограничивает применение результатов данного исследования на широких группах населения.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

Наибольшую часть доказательной базы для местного применения ТХА составляют исследования по лечению зубных заболеваний. Такая доказательная база касается как периоперативного, так и постоперативного применения, с варьирующимися результатами. **При использовании 10 мл 0,05% транексамовой кислоты (500 мг ТХА в 1 л изотоническом растворе) vs 10 мл промывающей жидкости изотонического раствора во время бимаксиллярной остеотомии было обнаружено отсутствие различий для среднего показателя по интраоперационным кровопотерям, уровня гематокритов в первый и третий дни после операции, для частоты необходимости в переливании крови и количества промывочной жидкости для 40 пациентов (Kaewpradub, Ariran, and Rummasak, 2011).** Пациенты, имевшие наследственные нарушения свертываемости крови, полощали рот или проглатывали раствор, или держали на протяжении получаса смоченный ТХА тампон. Успешное лечение было зафиксировано для «большинства случаев». В двойном слепом рандомизированном исследовании, в котором изучалась возможность местного применения ТХА для пациентов с наследственными нарушениями свертываемости крови, которым был удален зубной камень, таким пациентам давался раствор, далее они полоскали рот на протяжении двух минут, затем выплевывали раствор (Nuvvula, Gaddam, and Kamatham, 2014). По сравнению с терапией фактором IV, после которой пациенты полоскали рот плацебо (было выполнено той же группой пациентов с разницей в две недели), местное применение ТХА оказалось не хуже данной терапии и может быть использовано как эффективная альтернатива факторной терапии при контроле за кровотечением десен.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТИКОАГУЛЯНТЫ, ПРИ ЗУБНЫХ ОПЕРАЦИЯХ

Существуют несколько исследований из более старых научных трудов, которые демонстрируют безопасность применения ТХА среди пациентов, принимающих варфарин. В двух отдельных исследованиях, которые проводились более десяти лет назад, было продемонстрировано, что применение 4,8-5% раствора ТХА на протяжении 2-7 дней эффективно (вне зависимости от длительности лечения) для пациентов, которым удалили зуб и которые не отменяли прием пероральных антикоагулянтов (Carter and Goss, 2003), (Borea et al., 1993). Систематическая терапия потенциально может привести

к развитию тромбозов, в особенности, среди данной группы риска, однако при пероральном применении пациентами 10 мл 4,8% раствора ТХА (доступный раствор в Австралии) средняя концентрация в слюне через два часа после полоскания составляла всего 7 μg ТХА /мл (Carter et al., 2003). После полоскания концентрация вещества в плазме почти не обнаруживалась, что может натолкнуть на вывод, что препарат не оказывает систематического ингибирующего действия на системный фибринолиз и побочные эффекты не ожидаются.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Во время обзора Cochrane касаются местного применения ТХА при сердечной хирургии, ортопедической хирургии, носового кровотечения и удаления зуба, такие побочные реакции, как инфаркт миокарда, эмболия легких, инсульт или глубокий тромбоз вен,

не были выявлены. Также сообщалось, что препарат снижает потребность в переливании крови на 45% (Ker, Beecher and Roberts, 2013). Исходя из данных результатов и результатов исследований, включенных в анализ, с учетом широкой выборки пациентов, местное применение транексамовой кислоты можно считать безопасным.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА

В указанных выше исследованиях были использованы различные методики спонтанного приготовления раствора транексамовой кислоты – в диапазоне от 0,05% до 10% раствора. Были предложены две методики в зависимости от использованной рецептуры (Lam, 2011). **Если необходимо приготовить 10 % раствор или раствор с концентрацией 100 мг/мл, разбавляют 5 мл 5%-го раствора транексамовой кислоты в 5 мл стерильной воды.**

BIBLIOGRAPHY

- Borea, G, L Montebugnoli, P Capuzzi, and C Magelli.** 1993. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, no. 1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8419869>.
- Carter, G, and A Goss.** 2003. Tranexamic acid mouthwash--a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, no. 5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14759109>.
- Carter, G, A N Goss, J Lloyd, and R Tocchetti.** 2003. Current concepts of the management of dental extractions for patients taking warfarin. *Australian dental journal*, no. 2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14649397>.
- Coetzee, M J.** 2007. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*, no. 4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17610565>.
- Jahadi Hosseini, Seyed Hamid Reza, Mohammad Reza Khalili, and Mahmoud Motallebi.** 2014. Comparison between Topical and Oral Tranexamic Acid in Management of Traumatic Hyphema. *Iranian journal of medical sciences*, no. 2 Suppl. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753640>.
- Kaewpradub, Pariya, Benjamas Apipan, and Duangdee Rummasak.** 2011. Does tranexamic acid in an irrigating fluid reduce intraoperative blood loss in orthognathic surgery? A double-blind, randomized clinical trial. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, no. 6 (March 12). doi:10.1016/j.joms.2010.11.041. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398011>.
- Ker, Katharine, Deirdre Beecher, and Ian Roberts.** 2013. Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews*, no. 7 (July 23). doi:10.1002/14651858.CD010562.pub 2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881695>.
- Lam, Masha S H.** 2011. Extemporaneous compounding of oral liquid dosage formulations and alternative drug delivery methods for anticancer drugs. *Pharmacotherapy*, no. 2. doi:10.1592/phco.31.2.164. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21275495>.
- McCormack, Paul L.** 2012. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*, no. 5 (26). doi:10.2165/11209070-000000000-00000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22397329>.
- Nuvvula, Sivakumar, Kumar Raja Gaddam, and Rekhakshmi Kamatham.** 2014. Efficacy of tranexamic acid mouthwash as an alternative for factor replacement in gingival bleeding during dental scaling in cases of hemophilia: A randomized clinical trial. *Contemporary clinical dentistry*, no. 1. doi:10.4103/0976-237X.128663. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24808695>.
- Zahed, Reza, Payman Moharamzadeh, Saeid Alizadeharasi, Asghar Ghasemi, and Morteza Saeedi.** 2013. A new and rapid method for epistaxis treatment using injectable form of tranexamic acid topically: a randomized controlled trial. *The American journal of emergency medicine*, no. 9 (July 30). doi:10.1016/j.ajem.2013.06.043. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23911102>.

ГЕМАКСАМ

Транексамова кислота

Розчин для ін'єкцій
50 мг/мл, по 5 мл №10

Р.П. №UA/13418/01/01



Новітні технології в гемостазі



HOLOPACK®
VERPACKUNGSTECHNIK
GMBH



ВИРОБЛЕНО
В НІМЕЧЧИНІ

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ГЕМАКСАМ (НАЕМАХАМ)

Склад: діюча речовина: транексамова кислота; 1 мл розчину містить 50 мг транексамової кислоти; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий або майже прозорий, безбарвний або зі світло-коричневим відтінком розчин. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори фібринолізу. Код АТХ B02A A02. **Клінічні характеристики. Показання.** Кровотеча або ризик кровотечі при посиленні фібринолізу, як генералізованого (кровотеча під час операцій і в післяопераційному періоді, післяопологова кровотеча, ручне відділення посліду, відшарування хоріона, кровотеча при вагітності, зляксісе новоутворення підшлункової та передміхурової залоз, гемофілія, геморагічні ускладнення при фібринолітичній терапії, тромбоцитопенічна пурпура, лейкози, захворювання печінки, попередня терапія стрептококазаю), так і місцевого (маточна, носова, легенева, шлунково-кишкова кровотечі, гематурія, кровотеча після простатектомії, конізації шийки матки з приводу карциноми, екстракції зуба у хворих з геморагічним діатезом). Оперативне втручання на сечовому міхурі. Хірургічні маніпуляції при системній запальній реакції (сепсис, перитоніт, панкреонекроз, тяжкий і середньої тяжкості гестоз, шок різної етіології та інші критичні стани). **Протипоказання.** Тромбоемболічні захворювання в анамнезі; високий ризик тромбоемболічного захворювання; макроscopicна гематурія; коагулопатія внаслідок дифузного внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗК-синдром) без значної активації фібринолізу; інфаркт міокарда; субарахноїдальний крововилив; тяжка ниркова недостатність; порушення кольорового зору; підвищена чутливість до препарату. **Особливі заходи безпеки.** Для уникнення артеріальної гіпертензії препарат слід вводити повільно, в дозі не більше 1 мг на хвилину. **Спосіб застосування та дози.** Гемаксам вводять внутрішньовенно (краплинно, струминно). Режим дозування індивідуальний, залежить від клінічної ситуації. **При генералізованому фібринолізі** вводять у разовій дозі 15 мг/кг маси тіла кожні 6-8 годин, швидкість введення – 1 мл/хв. **При місцевому фібринолізі** рекомендується застосовувати препарат по 200-500 мг 2-3 рази на добу. **При простатектомії або операції на сечовому міхурі** вводять під час операції 1 г, потім по 1 г кожні 8 годин протягом 3 днів, після чого переходять на прийом таблетованої форми до зникнення макрогематурії. Якщо існує великий ризик розвитку кровотечі при системній запальній реакції, рекомендують застосовувати препарат у дозі 10-11 мг/кг за 20-30 хв до хірургічного втручання. Хворим на коагулопатію перед екстракцією зуба препарат вводять у дозі 10 мг/кг маси тіла, після екстракції зуба призначають прийом внутрішньо таблетованої форми транексамової кислоти. У разі порушення видільної функції нирок необхідна корекція режиму дозування: при концентрації креатиніну у крові 120-250 мкмоль/л призначають по 10 мг/кг 2 рази на добу; при концентрації 250-500 мкмоль/л – по 10 мг/кг 1 раз на добу; при концентрації більше 500 мкмоль/л – по 5 мг/кг 1 раз на добу. **Діти.** Максимальна разова доза не повинна перевищувати 10 мг/кг маси тіла. Максимальна добова доза становить 20 мг/кг маси тіла. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Несумісність.** Гемаксам не сумісний з препаратами крові, розчинами, що містять пеніцилін, гіпертензивні засоби (норепінефрин, дезоксіепінефрину гідрохлорид), тетрациклінами, дипіридамолом, діазепамом. Несумісний з урокіназою, окрім випадків застосування як антитоду після її передозування. **Упаковка.** По 5 мл в ампулах № 5, № 10, № 20, № 50 в пачці з картоном. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник.** ТОВ «НІКО». **Виробник.** HOLOPACK Ферпакунгстехнік ГмБХ. **Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.** Банхофштрассе, 73453 Абтсгмюнд-Унтергрюннген, Німеччина; Банхофштрассе, 74429 Зюльцбах-Лауфен, Німеччина. **Місцезнаходження заявника.** Україна, 07850, Київська обл., Бородянський р-н, смт. Клавдієво-Тарасове, вул. Карла Маркса, 44 б.

Nikopharm®

Наведена інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся:

Україна, 04070, м. Київ, вул. Боричів Тік, 35А, 3 поверх

тел.: (044) 498-28-80,
e-mail: office@nikopharm.com.ua