

ТРАНЕКСАМОВАЯ КИСЛОТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ И ГИПЕРФИБРИНОЛИЗА

I. Pabinger, D. Fries, H. Schochl, W. Streif, W. Toller

Неконтролируемые массивные кровотечения являются серьезной проблемой как в хирургической практике, так и при тяжелой травме. В физиологических условиях активаторы и ингибиторы свертывания крови поддерживают хрупкий баланс между образованием сгустка крови и фибринолизом. Однако в некоторых случаях это равновесие нарушается, вследствие чего развивается гиперфибринолиз, что приводит к массивному неконтролируемому кровотечению и ассоциируется с высокой летальностью.

С 1960-х годов в лечении гиперфибринолиза использовали неспецифический ингибитор сериновой протеазы – апротинин и ингибиторы активации плазминогена – транексамовую и эпсилон-аминокапроновую кислоту. После того как было показано, что использование апротинина после кардиохирургических вмешательств ассоциируется с повышением риска развития серьезных нежелательных явлений, препарат был отозван с рынка (D.A. Fergusson et al., 2008). В то же время открытая более 50 лет назад транексамовая кислота по-прежнему широко используется для профилактики и лечения кровотечений и/или первичного и вторичного гиперфибринолиза.

В последние годы интерес клиницистов сфокусирован на внутривенном введении транексамовой кислоты, раннее применение которой значительно повышает выживаемость пациентов после тяжелой травмы. Именно благодаря этим свойствам Всемирная организация здравоохранения в 2011 году добавила транексамовую кислоту в список основных лекарственных средств.

Использование транексамовой кислоты в хирургической практике продемонстрировало сокращение периоперационной кровопотери и связанное с этим снижение потребности в переливании препаратов крови.

На основании этого европейские научные общества (Рабочая группа по лечению кровотечений при травме и Европейское общество анестезиологии) присвоили рекомендации по применению транексамовой кислоты в периоперационном периоде и после травмы уровень 1А (сильный уровень доказательности).

Гиперфибринолиз

Гиперфибринолизом называют состояние ускоренного растворения кровяного сгустка, герметизирующего стенку поврежденного

кровеносного сосуда, что может привести к тяжелому жизнеугрожающему кровотечению. Основной причиной гиперфибринолиза является активация фибринолитической системы, что часто наблюдается при тяжелой травме вследствие тканевой гипоксии, тяжелом послеродовом кровотечении, экстракорпоральном кровообращении, после трансплантации печени и др.

Механизм действия и фармакологические характеристики транексамовой кислоты

Транексамовая кислота является синтетическим аналогом лизина, который ингибирует превращение плазминогена в плазмин, а в высоких дозах снижает активность самого плазмина. Благодаря этому происходит подавление лизиса сгустка, вследствие чего снижается риск развития кровотечения. **При этом активность транексамовой кислоты существенно выше (приблизительно в 10 раз) эпсилон-аминокапроновой кислоты.**

Транексамовую кислоту можно вводить перорально или внутривенно (табл.), при этом ее пероральная биодоступность составляет от 30 до 50%. Уровень связывания с белками плазмы составляет всего 3%, поэтому препарат хорошо проникает через плаценту. Транексамовая кислота практически не метаболизируется в печени, почечный клиренс достигает 95%. Период полувыведения у взрослых составляет около 2,3 часа.

До сих пор не было сообщений о наличии серьезных побочных эффектов у транексамовой кислоты, даже при ее долгосрочном введении в высоких дозах.

В связи с тем что при почечной недостаточности существует риск накопления препарата, введение транексамовой кислоты противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции почек. У больных с легкой или умеренной дисфункцией почек дозу транексамовой кислоты следует уменьшить в зависимости от уровня креатинина в сыворотке крови. В то же время у пациентов с нарушенной функцией печени и у пожилых лиц без дисфункции почек нет необходимости в коррекции дозы.

Транексамовая кислота при острых кровотечениях

Травма. В отличие от пациентов с плановым хирургическим вмешательством примерно 25-35% лиц с тяжелой травмой уже при госпитализации имеют нарушения свертываемости крови разной степени тяжести.

Таблица. Показания для применения транексамовой кислоты

Внутривенное применение	Пероральное применение
<ul style="list-style-type: none"> • Профилактика и лечение кровотечений, обусловленных локальным или системным гиперфибринолизом у взрослых и детей старше 1 года • Кровотечение, которое может быть связано с гиперфибринолизом: <ul style="list-style-type: none"> – меноррагия и метроррагия – желудочно-кишечное кровотечение – кровотечение при мочеполовой инфекции, послеоперационное кровотечение после вмешательств на простате или мочевых путях – ЛОР-хирургия (аденэктомия, тонзиллэктомия, экстракция зубов и др.) – гинекологическая хирургия и акушерское кровотечение – абдоминальная, торакальная кардиохирургия • В качестве антидота при кровотечении, развившемся вследствие фибринолитической терапии 	<ul style="list-style-type: none"> • Меноррагия • Простатэктомия • Носовое кровотечение • Конизация шейки матки • Профилактика рецидивирующих кровотечений при травматической гифеме • Экстракция зубов и другие вмешательства на ЛОР-органах у пациентов с наследственной коагулопатией • Кровотечения из слизистых оболочек у пациентов с коагулопатией • Наследственный ангионевротический отек

Такая ранняя коагулопатия ассоциируется с четырехкратным повышением смертности, причем решающую роль в этом играет активация фибринолиза (риск смерти коррелирует со степенью гиперфибринолиза). В свою очередь, выраженность гиперфибринолиза зависит от тяжести травмы.

Эффективность транексамовой кислоты при травме была изучена в исследовании **CRASH-2**, в которое включили более 20 тыс. пациентов. По сравнению с плацебо использование транексамовой кислоты привело к значительному уменьшению общей смертности (14,5 vs 16%) и смертности, обусловленной кровотечением (4,9 vs 5,6%) без повышения риска тромбоземболии. Подгрупповой анализ исследования CRASH-2 показал, что пользу от применения транексамовой кислоты получают все пациенты с травмой (тяжелый шок, черепно-мозговая травма, тупые травмы и проникающие ранения и т.д.). Поскольку введение транексамовой кислоты через более чем 3 ч после травмы было связано с высокой смертностью, был сделан вывод о необходимости максимально раннего начала ее применения.

Ретроспективное исследование **Morrison и соавт.** (n=896) также убедительно показало, что использование транексамовой кислоты ассоциировалось со значительным снижением смертности у пациентов с тяжелой травмой по сравнению с криопреципитатом (в группе с

массивной гемотрансфузией смертность сократилась на 49% и в общей популяции исследования – на 27%).

В европейском руководстве по лечению массивного кровотечения при тяжелой травме рассматривается максимально раннее введение транексамовой кислоты по такой схеме:

- 1 г в течение 10 мин, затем 1 г в течение 8 ч или
- 20-25 мг/кг с последующим непрерывным введением в дозе 1-2 мг/кг/ч.

Послеродовое кровотечение

Послеродовые кровотечения являются одной из ведущих причин материнской смертности во всем мире.

В серии контролируемых исследований было показано, что применение транексамовой кислоты при вагинальных родах способно уменьшать степень кровотечения в послеродовом периоде и сокращать время до достижения гемостаза (Ducloy-Bouthors et al., 2011; Yang et al., 2001; Gungorduk et al., 2013; Bouet et al., 2015).

Аналогичным образом, введение транексамовой кислоты в ходе кесарева сечения привело к сокращению длительности кровотечения и объема кровопотери, а в некоторых исследованиях – даже к снижению потребности в гемотрансфузии (Goswami et al., 2013; Abdel-Aleem et al., 2013; Sekhavat et al., 2009; Halder et al., 2013 и др.).

Согласно Кокрановскому обзору, проведенному Novikova и Hofmeur (2010) и включившему два рандомизированных контролируемых исследования, назначение транексамовой кислоты в дозе 0,5 г или 1 г способствовало уменьшению потери крови и снижало потребность в гемотрансфузии после вагинальных родов и кесарева сечения.

Еще один систематический обзор (1760 родов), проведенный Heesen и соавт. (2014), показал, что применение транексамовой кислоты по сравнению с плацебо приводило к значительному снижению кровопотери и частоты гемотрансфузии (относительный риск, ОР 0,34; 95% доверительный интервал, ДИ 0,2-0,6).

Подобные результаты были получены и в недавнем метаанализе Wang и соавт. (2015), включившем 11 исследований (2531 роды) – ОР 0,23; 95% ДИ 0,10-0,57 ($p < 0,01$).

На основании этого Европейское общество анестезиологии рекомендует назначать транексамовую кислоту в случае периоперационного и послеродового кровотечения для уменьшения степени кровопотери, продолжительности кровотечения и потребности в переливании препаратов крови (1B).

Кроме того, существует рекомендация с уровнем доказательности 2C относительно применения транексамовой кислоты перед кесаревым сечением. При дородовом кровотечении также может быть рассмотрено (2B) введение транексамовой кислоты.

Международный междисциплинарный экспертный консенсус рекомендует для лечения послеродового кровотечения применение транексамовой кислоты в дозе 2 г с последующим назначением фибриногена в дозе от 1 до 3 г.

Кровотечения из слизистых оболочек у пациентов с коагулопатиями

Антифибринолитики могут быть успешно использованы у пациентов с коагулопатиями при кровотечениях из слизистых оболочек, например, при носовом или десневом кровотечении в сочетании с местным гемостазом (Keeling et al., 2008; Hernandez-Navarro et al., 2008; Hennewig et al., 2005).

У пациентов, страдающих гемофилией, болезнью фон Виллебранда или врожденными нарушениями функции тромбоцитов, применение транексамовой кислоты в сочетании с десмопрессинном помогает уменьшить длительность кровотечения и степень кровопотери. Однако комбинация с антиингибиторным коагулянтным комплексом не рекомендована ввиду непредсказуемой гиперкоагуляции.

Применение транексамовой кислоты при кровотечениях в верхних мочевых путях у

пациентов с коагулопатией не рекомендуется, поскольку может способствовать обструкции мочевого пузыря кровяными сгустками.

Желудочно-кишечное кровотечение

В ряде исследований было показано, что при остром кровотечении в верхних отделах желудочно-кишечного тракта применение транексамовой кислоты снижает смертность (Kozek-Langenecker et al., 2013; Gluud et al., 2008; Henry et al., 1989).

Кокрановский обзор Bennett и соавт. (2014), включивший 8 рандомизированных контролируемых исследований, показал существенное снижение риска смерти (ОР 0,60).

В настоящее время продолжается набор пациентов в масштабное исследование HALT-IT, в ходе которого будет проведена оценка эффективности и безопасности транексамовой кислоты у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением. По состоянию на ноябрь 2016 года в исследование было включено 5670 человек, а всего планируется участие более 8 тыс. больных.

Таким образом, транексамовая кислота на протяжении десятилетий успешно используется для профилактики и лечения клинически значимого гиперфибринолиза, а также для профилактики и лечения различного вида кровотечений. У пациентов с тяжелой травмой применение транексамовой кислоты способствует снижению смертности, особенно если назначается в первые часы после травмы.

Перевод с оригинала:

Pabinger I., Fries D., Schochl H., Streif W., Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. Wien Klin Wochenschr. 2017 May; 129 (9-10): 303-316.

Последняя редакция: 07.12.2017 г.

ГЕМАКСАМ

ТРАНЕКСАМОВА КИСЛОТА

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

ПРЕПАРАТ СТАРТОВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ КРОВОТЕЧАХ БУДЬ-ЯКОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ



Nikopharm®

Лікарська форма Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група** Інгібітори фібринолізу. Код АТХ B02A A02. **Фармакологічні властивості** **Показання.** Кровотеча або ризик кровотечі при посиленні фібринолізу, як генералізованого (кровотеча під час операцій і в післяопераційному періоді, післяпологова кровотеча, ручне відділення посліду, відшарування хоріона, кровотеча при вагітності, злоякісне новоутворення підшлункової та передміхурової залоз, гемофілія, геморагічні ускладнення при фібринолітичній терапії, тромбоцитопенічна пурпура, лейкози, захворювання печінки, попередня терапія стрептокіназою), 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). **Оперативні 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). **Противопоказання** • 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. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Немає даних про адекватні контрольовані клінічні дослідження безпеки застосування транексамової кислоти під час вагітності. Проте існують дані про відсутність тератогенного та ембріотоксичного ефектів. Описано застосування транексамової кислоти для гемостатичної терапії у I-II триместрі вагітності при загрозі викидня, що дає змогу швидко усунути загрозу переривання вагітності і сприяє успішному протіканню вагітності. Препарат застосовують при веденні пологів та кесаревому розтині в звичайних дозах. В незначній кількості (< 0,01 %) транексामова кислота проникає у грудне молоко. Препарат можна призначати у період годування груддю. **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. **Побічні реакції** з боку імунної системи: алергічні реакції (висип, свербіж, кропив'янка). з боку травної системи: анорексія, нудота, блювання, печія, діарея. з боку серцево-судинної системи: тахікардія, біль у грудній клітці, артеріальна гіпотензія (при швидкому внутрішньовенному введенні). з боку органів зору: порушення кольорового зору, нечіткість зору. з боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоз або тромбоемболія (ризик розвитку мінімальний). **Упаковка** По 5 мл в ампулах № 5, № 10, № 20, № 50 в паці з картону. **Категорія відпуску** За рецептом. **Виробники** ТОВ «НІКО». ХОЛОПАК Фармакунгстехнік ГмбХ.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧАЄТЬСЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ ПОШИРЕННЯ В РАМКАХ СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ЗАХОДІВ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИЦІ.

За більш детальною інформацією звертайтеся:
Україна, 04070, г. Київ, ул. Боричів Тік, 35А, 3-й поверх

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

nikopharm.ua