

Транексамова кислота для лечения и профилактики кровотечений и гиперфибринолиза

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 – аprotинин и ингибиторы активации плазминогена – транексамовую и эпсилон-аминокапроновую кислоту. После того как было показано, что использование аprotинина 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 транексамова 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

Транексамова 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. Транексамова 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.

Транексамова 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. 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 тромбоза. 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 приводило 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.).

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 вмешательства 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 гипемии • Экстракция зубов и другие вмешательства на ЛОР-органах у пациентов с наследственной коагулопатией • Кровотечения из слизистых оболочек у пациентов с коагулопатией • Наследственный ангионевротический отек

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 периперитонеального и послеродового кровотечения для уменьшения степени кровопотери, продолжительности кровотечения и потребности в переливании препаратов крови (1В).

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

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.

Реферативный перевод с англ. Натальи Мищенко

Продолжение статьи, посвященное применению транексамовой кислоты в плановой хирургии, читайте в следующем выпуске газеты.



ЗУПИНЯЄ КРОВОТЕЧУ, РЯТУЄ ЖИТТЯ!



1 терапевтична доза
ГРАМ
в одній ампулі



- В 26 разів активніша від амінокапронової кислоти та в 10 разів потужніша за етамзілат!*
- Високий профіль безпеки**
- До 60% зменшує смертність від кровотечі внаслідок травм і хірургічних втручань без збільшення ризику тромбозів***

*порівняно з амінокапроновою кислотою (Levy JH. Antifibrinolytics: e-Aminocaproic acid, Tranexamic Acid and Aprotinin. The Internet Journal of Anesthesiology 1997; Vol11 N2: http://www.ispub.com/journals/IJA/Vol11N2/antifibr.htm) **порівняно з амінокапроновою кислотою та аprotініном (E. Ortmann et al. / Br. J. Anaesth. (2013); M.A. Halanski et al. / Spine Deformity 2 (2014) 191-197) ***Anaesthesia. 2015 Jan;70 Suppl 1:50-3, e18. doi: 10.1111/anae.12910

Склад діючої речовини: транексамова кислота, 1 мл розчину містить транексамової кислоти 100 мг, допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.
Лікарська форма: Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або ледь жовтувата рідина.
Фармакотерапевтична група: Антикоагулянти, антифібринолітичні засоби, антифібринолітичні амінокислоти, інгібітори фібринолізу.
Код АТХ B02A A02.
Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Антифібринолітичний засіб. Транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібринолітизу (плазміногену) та його перетворення на фібриноліти (плазміні). Має місцеву та системну гемостатичну дію при кровоточі, пов'язаній із підвищенням фібринолізу (підвищення тромбоцитів, мінералів). Застосування у людей вагітності або годування груддю. Застосування можливе тільки у разі надзвичайної необхідності. Спосіб застосування і дози. Сангера вводять внутрішньовенно крапельно з швидкістю введення 1 мл/хв. При масивному фібринолізі рекомендується введення препаратів в дозі 200-500 мг внутрішньовенно поспіль 2-3 рази на добу. При генералізованому фібринолізі вводять в разовій дозі 15 мг/кг маси тіла внутрішньовенно поспіль кожні 6-8 годин. При простатиті вводять під час операції 1 г по 1 г кожні 8 годин протягом 3 днів, після чого переходять на прийом таблетованої форми транексамової кислоти до ліквідації макротеміурії. **Передозування.** Симптоми: запаморочення, головний біль, артеріальна гіпотензія та судини. Судини, як правило, частіше розвиваються при збільшенні дози. Лікування: симптоматична терапія. Показаний форсований діурез. Необхідно підтримувати водно-сольовий баланс. **Побічні реакції.** З боку шкіри: підшкірні кровоносна алергічна реакція. З боку травного тракту: діарея, спазми, нудота. З боку нервової системи: судини. З боку органів зору: порушення зору, включачи порушення сприйняття кольору. З боку судин: слабкість, артеріальна гіпотензія з можливістю втрати свідомості, артеріальна або венозна емболія. З боку імунної системи: алергічні реакції, включачи анафілаксію. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати за температури не вище 25 °С. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 5 мл або по 10 мл в ампулі. По 5 ампул у контурній чарувовій упаковці, по 1 контурній чарувовій упаковці в пачці. По 10 мл в ампулі. По 10 ампул у комплекті з розчинником (натрію хлорид, Солонин, 9 мг/мл, по 100 мл) у контурній чарувовій упаковці в пачці. По 5 флаконів у контурній чарувовій упаковці, по 1 контурній чарувовій упаковці в пачці. Категорія відпуску: За рецептом. **Виробник:** ТОВ «Юрія-Фарм». Масштабна виробника та його адреса: місця проведення діяльності: Україна, 88030, м. Черкаси, вул. Вербовацького, 108. Тел: 044-281-01-01. Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції по застосуванню.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для професійної діяльності лікарів та провізорів. РС № UA / 14282/01/01 від 12.03.2015 р. до 12.03.2020 р.

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
Адреса: 03141, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

