

SANGERA

САНГЕРА

Профілактика та лікування кровотечі



ЗУПИНЯЄ КРОВОТЕЧУ, РЯТУЄ ЖИТТЯ!

Зменшує материнську смертність від акушерських кровотеч на 30%*



* McClure EM, Jones B, Rouse DJ, et al. Tranexamic acid to reduce postpartum hemorrhage: A MANDATE systematic review and analyses of impact on maternal mortality. [Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't] Am J Perinatol 2015 Apr; 32(5):469-74.

Інформація про лікарський засіб САНГЕРА (SANGERA)

Склад: діюча речовина: 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.** Антигеморагічні засоби, антифібринолітичні амінокислоти. Інгібітори фібринолізу. **Код АТХ** B02A A02. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Антифібринолітичний засіб. Транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) та його перетворення на фібринолізин (плазмін). Має місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібринолізу (патологія тромбоцитів, менорагії). Також транексамова кислота через стримування утворення кінінів та інших активних пептидів, що беруть участь в алергічних та запальних реакціях, чинить протиалергічну та протизапальну дію. **Фармакокінетика.** Після внутрішньовенного введення транексамової кислоти крива «концентрація-час» показує триекспоненційну кінетику з середнім періодом напіввиведення приблизно 3 години у кінцевій фазі елімінації. Зв'язок з білками плазми крові (профібринолізином) – приблизно 3 %. Початковий об'єм розподілу становить приблизно 9-12 л. Екскретується з сечею. Виводиться нирками шляхом клубочкової фільтрації. **Показання.** Кровотеча або ризик кровотечі при посиленні фібринолізу як генералізованого, так і місцевого: менорагії, метрорагії, шлунково-кишкові кровотечі, гематурія, кровотечі під час і після операцій на передміхуровій залозі, органах сечового тракту, ЛОР-органах (аденоїдектомія, тонзилектомія, екстракція зубів), на органах грудної та черевної порожнин, під час і після гінекологічних операцій, акушерських маніпуляцій та інших оперативних втручань, в тому числі в серцево-судинній хірургії. Геморагічні ускладнення при фібринолітичній терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату, порушення кольорового зору, інфаркт міокарда, гострий венозний або артеріальний тромбоз (тромбоемболічні захворювання в анамнезі), фібринолітичні стани після коагулопатії внаслідок виснаження, за винятком надмірної активації фібринолітичної системи при гострій тяжкій кровотечі; тяжка ниркова недостатність; судоми в анамнезі. Протипоказано застосування у вигляді інтратекальних та інтравентрикулярних ін'єкцій, інтрацеребральне введення (ризик розвитку набряку мозку та судом). Високий ризик тромбоутворення, макроскопічна гематурія, субарахноїдальний крововилив, судоми в анамнезі, коагулопатія внаслідок дифузного внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗК-синдром) без значної активації фібринолізу. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Застосування можливе тільки у разі нагальної необхідності. Хоча дані про тератогенний або інші побічні ефекти під час вагітності відсутні, у разі призначення препарату необхідно постійно контролювати стан здоров'я пацієнтки. Оскільки транексамова кислота проникає в грудне молоко в кількості приблизно 1 % від концентрації препарату в плазмі матері, то антифібринолітичний ефект у немовляти малоімовірний. **Спосіб застосування і дози.** Сангеру вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю введення 1 мл/хв. При місцевому фібринолізі рекомендується введення препарату в дозі 200-500 мг внутрішньовенно повільно 2-3 рази на добу. При генералізованому фібринолізі вводять у разовій дозі 15 мг/кг маси тіла внутрішньовенно повільно кожні 6-8 годин. При простатектомії вводять під час операції 1 г, потім по 1 г кожні 8 годин протягом 3 днів, після чого переходять на прийом таблетованої форми транексамової кислоти до зникнення макрогематурії. Якщо існує великий ризик розвитку кровотечі, при системній запальній реакції рекомендовано застосовувати препарат у дозі 10-11 мг/кг за 20-30 хв до втручання. Хворим на коагулопатію перед екстракцією зуба препарат вводять у дозі 10 мг/кг маси тіла, після екстракції зуба призначати прийом внутрішньо таблетованої форми транексамової кислоти. **Діти.** Застосовують дітям від 12 місяців в дозі 20 мг/кг/день. **Передозування.** Симптоми: запаморочення, головний біль, артеріальна гіпотензія та судоми. Судоми, як правило, частіше розвиваються при збільшенні дози. **Лікування:** симптоматична терапія. Показаний форсований діурез. Необхідно підтримувати водно-сольовий баланс. **Побічні реакції.** З боку шкіри і підшкірної клітковини: алергічний дерматит. З боку травного тракту: діарея, блювота, нудота. З боку нервової системи: судоми. З боку органів зору: порушення зору, включаючи порушення сприйняття кольору. З боку судин: слабкість, артеріальна гіпотензія з можливою втратою свідомості, артеріальна або венозна емболія. З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи анафілаксію. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25°C. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Несумісність.** Транексамова кислота несумісна з урокіназою, нордреналіну бітарtrateм, дезоксиадреналіну гідрохлоридом, метарміну бітарtrateм, дипіридамолом, діазепамом. Високоактивні протромбінові комплекси і антифібринолітичні агенти, антиінгібіторні коагуляційні комплекси не слід застосовувати одночасно з транексамовою кислотою. **Упаковка.** По 5 мл в ампулі. По 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в паці. По 10 мл у флаконі. По 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в паці. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 18030, м. Черкаси, вул. Вербовецького, 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.



Новый взгляд на целесообразность применения транексамовой кислоты при послеродовых кровотечениях

Послеродовое кровотечение (ПК) является одним из наиболее распространенных и серьезных осложнений родов. Быстрая потеря большого объема крови (>500 мл в первые 24 ч после родов) очень часто приводит к смертельному исходу – каждый год во всем мире вследствие ПК умирают около 125 тыс. рожениц (М.С. Ноган et al., 2010). Большая часть смертей, как правило, происходит в первые несколько часов после родов, при этом около 99% из них регистрируются в странах с низким и средним уровнем дохода (J. Belghiti et al., 2011). В последнее время также отмечается стойкая тенденция к увеличению числа случаев ПК и в развитых странах (Канада, США, Австралия). Следует отметить, что в большинстве случаев смерть от ПК является потенциально предотвратимой, а практически каждый второй ее эпизод без смертельного исхода выступает в роли основной причины высоких показателей материнской заболеваемости (М. Knight et al., 2014). Таким образом, разработка новых подходов к предотвращению материнской смертности, направленных на профилактику и лечение ПК, является одной из приоритетных целей современной медицины.

Как правило, данное нарушение не имеет каких-либо предупреждающих признаков, прогнозируемых симптомов, и для его развития не требуется особых предрасполагающих условий. Наиболее частыми причинами ПК являются нарушения сократительной функции миометрия, в частности полная потеря тонуса матки (атония). Также ПК может быть вызвано травмами, разрывами или рассечениями половых путей, которые довольно часто происходят во время родов, либо задержкой остатков последа в полости матки.

С точки зрения лечения ПК на сегодняшний день принято рассматривать стандартизированные подходы, среди которых хирургический метод играет жизненно важную роль. Тем не менее не следует забывать о том, что терапевтическая стратегия при ПК в обязательном порядке должна учитывать комбинированный подход, в котором необходимой составляющей является медикаментозное лечение.

Тактика медикаментозной терапии ПК в последние годы претерпела ряд важных изменений, поэтому сегодня в мире все больше внимания уделяется изучению эффективности и целесообразности проведения инфузионно-трансфузионной и антифибринолитической терапии, в частности с применением транексамовой кислоты.

Транексамовая кислота – это антифибринолитическое средство, специфически угнетающее активацию профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин), тем самым снижая фибринолитическую активацию крови, предупреждая и купируя кровотечение. На сегодняшний день транексамовая кислота широко применяется в гинекологии (в качестве средства контроля и профилактики аномальных маточных кровотечений), электрохирургии (ортопедического, урологического, нефрологического и гепатологического профиля) и особенно в последнее время – при кровотечениях у пациентов с травмой (Н. Shakur et al., 2010; К.А. Matteson et al., 2013).

Эффективность применения транексамовой кислоты при кровотечениях имеет обширную доказательную базу, однако достоверных данных, свидетельствующих о каком-либо ее влиянии на тромбоэмболические события или показатели смертности, еще недостаточно. К такому выводу пришли авторы метаанализа рандомизированных клинических исследований, в которых оценивался эффект применения транексамовой кислоты в сравнении с плацебо или отсутствием антифибринолитической терапии при кровотечениях у пациентов хирургического профиля (К. Kerk, P. Edwards, P. Perel et al., 2012). Также было отмечено, что применение транексамовой кислоты позволяет снизить необходимость проведения гемотрансфузий с целью восполнения объема циркулирующей крови практически в каждом третьем случае.

Однако во втором мультицентровом исследовании клинической рандомизации антифибринолитических средств при обильном кровотечении (CRASH-2) было показано, что в группе пациентов, получавших антифибринолитическую терапию (транексамовая кислота 1 г на протяжении первых 10 мин после начала кровотечения, а затем непрерывной инфузией 1 г в течение 8 ч), значительно снизились показатели смертности в сравнении с группой плацебо (Н. Shakur, I. Roberts, R. Bautista et al., 2011).

В акушерской практике, согласно опубликованным данным, больше внимания уделяется применению транексамовой кислоты с целью профилактики и предотвращения ПК, в частности данный подход рассматривается в контексте родоразрешений хирургическим путем (при операциях кесарева сечения).

Наиболее детальная оценка эффективности и безопасности применения транексамовой кислоты в сравнении с плацебо и отсутствием антифибринолитической терапии была дана в относительно новом метаанализе, опубликованном в медицинской базе данных Cochrane в 2015 г. (N. Novikova, G.J. Hofmeyr, C. Cluyet, 2015). В обзор были

включены данные девяти исследований с участием 2453 женщин с низким риском развития ПК, у которых родоразрешение осуществлялось посредством кесарева сечения, и трех исследований с участием 832 женщин с вагинальными родами. Как показали результаты, частота случаев ПК с объемом кровопотери >500 мл была ниже в группе женщин, получавших транексамовую кислоту, в сравнении с группами плацебо и контроля.

В свою очередь антифибринолитическая терапия была эффективней в отношении снижения частоты случаев ПК с объемом кровопотери >1000 мл в группе женщин, перенесших кесарево сечение, в сравнении с группой пациенток с вагинальными родами.

Средний объем кровопотери в первые 2 ч после родов был ниже в группе женщин, получавших транексамовую кислоту, и не отличался в группах кесарева сечения и вагинальных родов, однако разница в сравнении с группами плацебо и контрольной составила в среднем 78 мл (98% доверительный интервал – ДИ – 58-98 мл). Кроме того, в группе женщин, получавших транексамовую кислоту, значительно реже требовалось проведение гемотрансфузии, нежели в группах плацебо и контроля. В завершение метаанализа авторы отметили, что проведение антифибринолитической терапии транексамовой кислотой не ассоциируется с риском развития тяжелых побочных реакций, а из всех нежелательных эффектов были отмечены только тошнота, рвота и головокружение.

Как говорилось ранее, на сегодняшний день данных о применении транексамовой кислоты в качестве средства лечения ПК, а не его профилактики, немного. К середине 2016 г. были опубликованы результаты всего одного открытого рандомизированного контролируемого исследования с участием 144 женщин с ПК после вагинальных родов и кровопотерей в объеме ≥ 800 мл (A.S. Ducloy-Bouthors, V. Jude, A. Duhamel et al., 2011). Согласно дизайну исследования все участницы были рандомизированы в 2 группы: основную (получали транексамовую кислоту в дозе 4 г в течение первого часа после родов, с переходом на 1 г/час на протяжении последующих 6 ч) и контроля (не получали антифибринолитическую терапию). В результате, хоть показатели продолжительности кровотечения, необходимости в проведении гемотрансфузии и частота случаев тяжелых кровотечений были значительно ниже в основной группе, разница в объемах кровопотери вследствие диагностированного ПК была незначительной ($p=0,041$): 170 мл в основной и 221 мл в группе контроля.

Исходя из приведенных данных можно сделать вывод о том, что транексамовая кислота является весьма эффективным средством для лечения и профилактики ПК, однако отсутствие доказательной базы безопасности ее применения, в частности в отношении риска развития тромбоэмболических осложнений, не дает возможности рекомендовать ее к широкому применению. Во всяком случае так было ранее...

Первые попытки внедрения в клиническую практику рутинных схем антифибринолитической терапии с применением транексамовой кислоты были предприняты еще в 2012 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), однако с некоторыми ограничениями и низким уровнем рекомендации (слабая рекомендация). Так, в обновленных руководствах по профилактике и лечению ПК (ВОЗ, 2016) указано, что применение транексамовой кислоты при ПК рекомендовано только в тех случаях, если назначенные ранее окситоцин или другие утеротоники не привели к остановке кровотечения или если есть подозрение, что ПК было частично вызвано травмой. При этом назначаемая доза транексамовой кислоты не должна превышать 1 г в течение первых 5 мин, при необходимости возможно повторное введение длительностью 30-60 мин.

Так или иначе, достоверные данные о безопасности и эффективности применения транексамовой кислоты

при ПК были опубликованы только сейчас, по результатам Всемирного материнского антифибринолитического исследования (World Maternal Antifibrinolytic – WOMAN, 2017).

Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование длилось 6 лет, в нем приняли участие 20060 женщин в возрасте ≥ 16 лет с клинически диагностированным ПК после вагинальных родов или кесарева сечения. Основной целью исследования являлась оценка влияния антифибринолитической терапии с применением транексамовой кислоты на повышение риска смертности или других возможных осложнений ПК, в том числе и на необходимость проведения гистерэктомии.

Следует отметить, что на ранних этапах для оценки частоты случаев смертельного исхода в течение 42 дней после родоразрешения вследствие гистерэктомии или других возможных причин в исследование планировалось включить только 15000 участниц. Однако, как выяснилось в ходе работы, решение о проведении гистерэктомии в большинстве случаев принималось одновременно с рандомизацией, а применение транексамовой кислоты, в свою очередь, могло бы повлиять на общие показатели смертности, но не на риск гистерэктомии. В связи с этим для более точного определения риска смертности от ПК, ассоциированного с применением транексамовой кислоты, количество участниц было увеличено до 20000.

Согласно дизайну исследования все участницы из 193 госпиталей 21 страны мира были рандомизированы в 2 группы: группу лечения ($n=10051$) – получали транексамовую кислоту в дозе 1 г внутривенно со скоростью введения 1 мл/мин, и группу плацебо ($n=10009$) – получали плацебо в дополнение к стандартной схеме лечения кровотечения. Повторное введение транексамовой кислоты или плацебо осуществляли в случаях, если кровотечение не прекратилось спустя 30 мин после первого введения либо его удалось остановить, но оно возобновилось через 24 ч. После исключения из исследования 33 участниц по причине отсутствия первичных показателей для анализа были отобраны 10036 пациенток из группы лечения, и 9985 – из группы плацебо. В результате проведенного исследования показатели материнской смертности от ПК были значительно ниже в группе лечения, нежели в группе плацебо (1,5% – 155 пациенток – против 1,9% – 191 пациентка соответственно; относительный риск – ОР – 0,81; 95% ДИ 0,65-1,00; $p=0,045$), особенно у тех женщин, которым инфузию транексамовой кислоты осуществляли в первые 3 ч после родоразрешения (1,2% – 89 пациенток – против 1,7% – 177 пациенток – группы плацебо; ОР 0,69; 95% ДИ 0,52-0,91; $p=0,008$). Кроме того, применение транексамовой кислоты никак не влияло на риск гистерэктомии (3,6% – 358 случаев – в группе лечения против 3,5% – 351 случая – в группе плацебо; ОР 1,02; 95% ДИ 0,88-1,07; $p=0,84$). В отношении других причин смерти не было отмечено никакой достоверной разницы в обеих группах исследования. Что не менее важно, количество случаев нежелательных побочных эффектов, в том числе и тромбоэмболических осложнений, вследствие проведенного лечения ПК не отличалось ни в группе получавших транексамовую кислоту, ни в группе плацебо. В итоге авторы пришли к выводу о том, что антифибринолитическая терапия ПК с применением транексамовой кислоты не только характеризуется высоким профилем эффективности, но также не ассоциируется с риском развития таких нежелательных побочных эффектов, как тромбоэмболические осложнения, и должна проводиться в кратчайшие сроки после начала кровотечения.

Таким образом, материнская смертность вследствие ПК является серьезной проблемой, а ожидание наступления эффекта от применения утеротоников после начала кровотечения – недопустимым. В свою очередь транексамовая кислота в дозе 1 г с введением в как можно более ранний срок и последующим профилактическим назначением в течение первых 3 ч после родов является не только наиболее рациональным, но и эффективным методом контроля ПК, а значит, надежным средством, способствующим достоверному снижению риска материнской смертности. Предоставленные данные относительно отсутствия риска развития серьезных побочных реакций и эффективности контроля кровотечений свидетельствуют о возможности широкого внедрения схем антифибринолитической терапии с применением транексамовой кислоты в клиническую практику. Тем не менее, что касается безопасности, то нагрузочная доза введения не должна превышать рекомендуемую – 1 г с введением 1 мл/мин.

Подготовил **Антон Вовчек**