



# ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНЕКСАМОВОЇ КИСЛОТИ В ГІНЕКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

В.М. Гончаренко<sup>1</sup>, В.А. Бенюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центр жіночого здоров'я КЛ «Феофанія»

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

## Резюме

У статті розглянуто проблему маткових кровотеч унаслідок аденоміозу та представлено результати лікування пацієнок із менорагіями. Порівняно з етамзилатом транексамова кислота продемонструвала вірогідно кращу ефективність протягом курсу лікування, що підтверджується більш вираженою позитивною динамікою нормалізації гематологічних та гемостатичних показників, а також регресом клінічної симптоматики. Транексамову кислоту рекомендовано для застосування в гінекологічній практиці, зокрема для лікування менорагій, які розвиваються внаслідок аденоміозу, а також інших кровотеч, що потребують системної гемостатичної терапії.

## Ключові слова

Маткові кровотечі, менорагії, ендометріоз, аденоміоз, дисменорея, транексамова кислота, етамзилат, ефективність.

Менорагія, або гіперменорея — надмірні та тривалі менструальні кровотечі. Середня крововтрата під час менструації становить близько 35 мл. Якщо крововтрата перевищує 80 мл в одному менструальному циклі, діагностується менорагія. Пацієнтки з менорагією можуть скаржитись на відчуття виливу крові, випадання великих згустків. Менорагія може розвиватися за наявності міоми матки, аденоміозу, гіперплазії й поліпа ендометрія, раку ендометрія і шийки матки, при дисфункціональних маткових кровотечах, первинних порушеннях коагуляції та внаслідок ускладнень, пов'язаних із вагітністю. Генітальний ендометріоз (ГЕ), аденоміоз нерідко

виявляються внаслідок звернення жінки до лікаря з приводу менорагії.

Оскільки ендометріоз є гормонозалежним захворюванням, більшість його симптомів носить циклічний характер. Основні клінічні прояви ГЕ представлено в табл. 1 [1].

Для лікування пацієнок з ендометріозом найбільш часто використовуються комбіновані оральні контрацептиви (КОК). КОК давно і міцно посіли певну «нішу» в лікуванні ендометріозу, а саме — купіруванні дисменореї і насамперед альгоменореї. Лікування маткових кровотеч, зокрема менорагії, яка зумовлена наявністю ендометріїдних вогнищ, що кровоточать, окрім базової гормональної терапії, може включати

також системні гемостатичні препарати, серед яких добре зарекомендувала себе транексамова кислота.

Транексамова кислота (ТК) протягом десятиліть успішно використовується для профілактики й лікування клінічно значущого гіперфібринолізу, а також різного виду кровотеч [2, 3, 5, 6]. У пацієнтів із тяжкою травмою застосування транексамової кислоти сприяє зниженню смертності, особливо якщо призначається в перші години після травми. ТК є синтетичним аналогом лізину, який пригнічує перетворення плазміногену в плазмін, а у високих дозах знижує активність самого плазміну. Завдяки цьому відбувається пригнічення лізису згустку, внаслідок чого знижується ризик розвитку кровотечі [9, 16, 20]. При цьому активність транексамової кислоти істотно вища (приблизно в 10 разів) за активність епсилон-амінокапронової кислоти [3, 4, 7, 8]. У серії контрольованих досліджень було показано, що застосування транексамової кислоти при вагінальних пологах здатне зменшувати ступінь кровотечі в післяпологовому періоді і скорочувати час до досягнення гемостазу (Gungorduk et al., 2013; Bouet et al., 2015) [18].

ТК можна вводити перорально або внутрішньовенно, при цьому її пероральна біодоступність становить від 30 до 50%. У великих рандомізованих контрольованих дослідженнях було показано, що транексамова кислота вірогідно зменшує періопераційну крововтрату порівняно з плацебо при більшості хірургічних втручань, включаючи операції на серці з апаратом штучного кровообігу або без нього, операції з тотальною артропластикою кульшового або колінного суглоба, простатектомії тощо [3, 9, 14]. У багатьох випадках транексамова кислота знижує необхідність у гемотрансфузіях, пов'язаних із проведенням оперативних втручань. Препарат також знижує об'єм крововтрати при кровотечах у гінекологічній практиці, наприклад при важких менструальних кровотечах,

післяпологових та нерегулярних кровотечах, викликаних імплантами з контрацептивом [2, 19, 21, 23].

Транексамова кислота — антифібринолітичний засіб, який специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) і його перетворення у фібринолізин (плазмін). Має системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібринолізу (патологія тромбоцитів, менорагії) [14-17]. Також транексамова кислота шляхом стримування утворення кінінів та інших активних пептидів, що беруть участь в алергічних та запальних реакціях, чинить протизапальну, протиалергічну, протиінфекційну та протипухлинну дію. Експериментально підтверджена власна анальгетична активність транексамової кислоти, а також здатність посилювати знеболювальну дію опіатів [2, 20, 22]. ТК розподіляється в тканинах організму відносно рівномірно (за винятком спинномозкової рідини, де концентрація становить 1/10 плазмової), проникає через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єр, у грудне молоко (близько 1% концентрації в плазмі крові матері). З білками плазми крові (профібринолізином) кон'югується менше ніж 3%. Антифібринолітична концентрація в різних тканинах зберігається 17 год, у плазмі крові — до 7-8 год. Метаболізується незначна частина. Крива «концентрація-час» має трифазну форму з  $T_{1/2}$  у термінальній фазі — 2 години. Загальний нирковий кліренс дорівнює плазмовому (7 л/год). Виділяється нирками (основний шлях — гломерулярна фільтрація): близько 95% у незміненому вигляді протягом перших 12 год [4, 7].

Також у клінічній практиці при кровотечах широко застосовується гемостатичний засіб етамзилат (ethamsylate), зокрема для боротьби з надмірною крововтратою під час менструацій. Гемостатичний ефект етамзилату пов'язаний з активуючим впливом на формування тромбопластину. Препарат стимулює утворення III фактора згортання крові, нормалізує адгезію

## Таблиця 1

Симптоми ендометріозу (В.А. Бенюк і співавт., 2007)

Типові	Менш типові	Рідкісніші	Дуже рідкісні
Дисменорея	Дисхезія (порушення дефекації)	Часті позиви до сечовипускання	Гемоптизис (кровохаркання)
Диспареунія (статеві розлади)	Патологічні виділення	Гематурія	Кишкова непрохідність
Безпліддя	Дисфункціональні маткові кровотечі	Кровотечі з прямої кишки	Водянка нирки та сечівника
Тазовий біль	Дизурія		Вузли в шкірі



(швидкість склеювання) тромбоцитів. Препарат не впливає на протромбіновий час (показник часу згортання крові), не має гіперкоагуляційних властивостей (не викликає підвищене згортання крові) і не сприяє утворенню тромбів [10-13].

У Центрі жіночого здоров'я КЛ «Феофанія» накопичено досвід лікування маткових кровотеч, які відбувалися в пацієнок, що страждали на внутрішній ендометріоз (залозистий та кістозний аденоміоз матки).

**Мета роботи** — вивчити ефективність транексамової кислоти в лікуванні менорагій порівняно з етамзилатом.

### Матеріали та методи

У дослідження були включені 70 жінок віком 30-45 років із підтвердженим діагнозом генітального ендометріозу (аденоміозу). Після отримання згоди жінок на участь у дослідженні вони були рандомізовані в одну з двох терапевтичних груп. Жінки групи А отримували транексамову кислоту (Трамікс®, розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл по 5 мл в ампулі, виробник ПАТ «Галичфарм», Україна, Корпорація «Артеріум») у дозі 0,5 г (1 ампула по 5 мл) 3 рази на добу внутрішньовенно повільно (швидкість введення — 1 мл/хв), жінки групи В — етамзилат, розчин для ін'єкцій 12,5% по 2 мл в ампулі, по 250 мг (2 ампули по 2 мл) в/в повільно кожні 6 годин. У кожній групі терапія тривала 7 днів починаючи з першого дня менструації. У ході дослідження проводився аналіз гематологічних та гемостатичних маркерів, а також оцінювалися тривалість кровотечі, суб'єктивна індивідуальна оцінка крововтрати, наявність симптомів дисменореї, а також частота, характер, тривалість і тяжкість небажаних побічних явищ.

### Результати та їх обговорення

В обох групах спостереження ми зафіксували позитивну динаміку лабораторних показників та стійкий регрес клінічної симптоматики ендометріозу, що проявлявся в основному зменшенням інтенсивності проявів дисменореї. Аналіз гемограми свідчить, що в обох групах пацієнок відбувалася нормалізація ключових показників: кількості еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів, а також гармонізація гематокриту. Початок крововтрати внаслідок менорагії впливав на базовий рівень кальцію в крові хворих, який зменшувався в середньому на 3-й день менструації. В обох групах також спостерігалася поступова

### Таблиця 2

Середні значення гематологічних та гемостатичних показників у групі дослідження в динаміці (група А, n=35)

Період Дні	1-й день	3-й день	5-й день	7-й день	Норма
Показники гемограми					
Еритроцити, $\times 10^{12}$ г/л	2,61±0,3	2,8±0,2	3,1±0,1	3,3±0,1	3,7-4,7
Hb, г/л	94±1,1	100±0,2	106±0,3	106±1,1	112-130
Ht, %	28,2±0,3	29,6±0,2	31,4±0,4	31,6±1,1	31,2-39,4
Тромбоцити, $\times 10^9$ г/л	202±20,4	200±10,2	210±20,3	210±10,3	140-400
Кальцій, ммоль/л	2,2±0,3	1,8±0,4	2,1±0,3	2,3±0,1	2,0-2,4
Показники гемостазу					
Фібриноген, г/л	4,4±0,1	3,8±0,2	3,8±0,1	3,9±0,4	2,6-5,6
ЧЗК за Лі-Уайтом, хв	11±0,4	9±0,3	8±0,2	7±1,1	6-11
ПТІ, %	90±0,3	86±2,4	92±0,3	92±3,3	85-115
D-димер, мкг/мл	830±16,6	664±13,3	610±12,2	580±21,1	≥500
XIIa-залежний фібриноліз, хв	12±0,3	11±0,2	10±0,3	9±0,2	4-10
АТ-III, %	126±0,4	122±0,2	108±1,1	98±2,2	71-120

### Таблиця 3

Середні значення гематологічних та гемостатичних показників у динаміці в групі контролю (група В, n=35) порівняно з групою дослідження (p<0,05)

Період Дні	1-й день	3-й день	5-й день	7-й день	Норма
Показники гемограми					
Еритроцити, $\times 10^{12}$ г/л	2,62±	2,8±0,1	2,9±0,2	3,1±0,1	3,7-4,7
Hb, г/л	94±0,2	98±0,2	104±1,1	104±0,2	112-130
Ht, %	28,1±0,4	28,6±0,4	29,4±1,1	30,6±2,2	31,2-39,4
Тромбоцити, $\times 10^9$ г/л	224±10,2	220±14,4	220±10,2	222±9,2	140-400
Кальцій, ммоль/л	2,2±0,1	1,7±0,2	1,8±0,1	1,9±0,1	2,0-2,4
Показники гемостазу					
Фібриноген, г/л	4,8±0,4	4,6±0,2	3,9±0,4	3,9±0,1	2,6-5,6
ЧЗК за Лі-Уайтом, хв	11±0,2	10±0,2	10±0,2	8±0,1	6-11
ПТІ, %	90±0,4	92±0,4	88±0,4	90±0,1	85-115
D-димер, мкг/мл	844±19,8	622±15,5	620±16,6	584±20,2	≥500
XIIa-залежний фібриноліз, хв	12±0,1	12±0,4	10±0,1	10±0,1	4-10
АТ-III, %	124±2,2	124±0,2	118±1,1	100±2,2	71-120

гармонізація показників гемостазу: концентрації фібриногену, часу згортання крові (ЧЗК) за Лі-Уайтом, протромбінового індексу, експресії D-димера, XIIa-залежного фібринолізу та ек-

пресії антитромбіну III (табл. 2, 3). Натомість слід зазначити, що в пацієнок групи дослідження (Трамікс®) наближення до середніх значень норми ЧЗК за Лі-Уайтом та XIIa-залежного фібринолізу відбувалося відносно раніше, ніж у хворих групи порівняння (етамзилат) (рис. 1).

Показовими є результати суб'єктивної оцінки пацієнтками ефективності лікування. Наприклад, 77% жінок, що приймали ТК, відзначали суб'єктивне зменшення крововтрати на тлі терапії; 50% тих жінок, які отримували етамзилат, також відзначали зменшення крововтрати, тоді як 18% жінок цієї терапевтичної групи вважали, що крововтрата навіть збільшилася. У групі А дослідження тільки 12% жінок оцінюють свою крововтрату під час лікування як «без змін», у групі порівняння таких пацієнок налічується 32% (рис. 2). Більшість жінок в обох групах спостереження свідчать про зменшення інтенсивності симптомів дисменореї — 54 та 45% відповідно. Однак необхід-

Рисунок 1

Динаміка змін показників гемостазу в групах порівняння

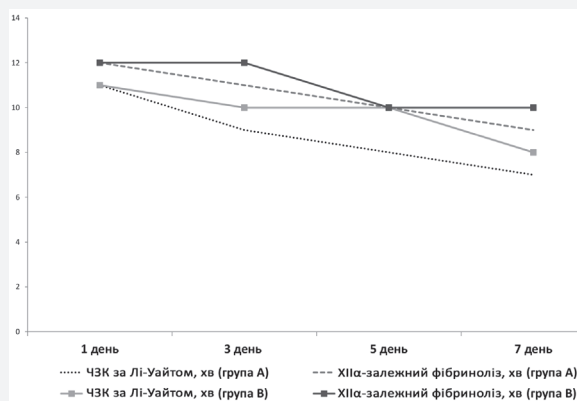
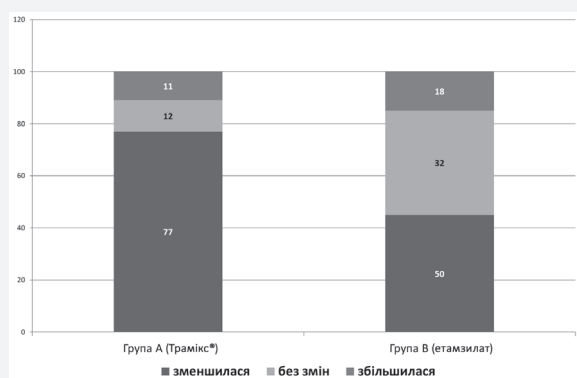


Рисунок 2

Питома вага пацієнок у відсотках із різними суб'єктивними оцінками крововтрати після лікування



Таблиця 4

Суб'єктивні дані зі слів пацієнок після лікування

Показники	Група А (Трамікс®)	Група В (етамзилат)
Суб'єктивна оцінка крововтрати, %:		
зменшилася	77	50
без змін	12	32
збільшилася	11	18
Інтенсивність симптомів дисменореї, %:		
покращення	54	45
без змін	34	40
погіршення	12	15
Середня тривалість кровотечі, днів:		
до лікування	6,8±1,5	7,0±1,4
після лікування	5,0±1,0	5,5±0,5

но відмітити, що в групі хворих, які приймали етамзилат, більше пацієнок, які оцінюють результат впливу лікування на прояви дисменореї як «без змін», 15% пацієнок відмічають погіршення стану. Подібною є й оцінка середньої тривалості кровотечі в пацієнок обох груп, але ті хворі, які отримували транексамову кислоту, свідчать про більш помітне скорочення терміну крововтрати (табл. 4). У невеликої кількості жінок в обох групах спостереження застосування препаратів супроводжувалося головним болем або запамороченням у перший та другий день лікування, однак інтенсивність цих симптомів не поставила вимогу про відміну призначеного курсу терапії.

## Висновки

Підсумовуючи отримані результати, можна зробити такі висновки. Препарати Трамікс® (транексамова кислота) та етамзилат є ефективними та відносно безпечними лікарськими засобами для лікування менорагій. Порівняно з етамзилатом Трамікс® продемонстрував вірогідно кращу ефективність протягом курсу лікування, що підтверджується більш вираженою позитивною динамікою нормалізації гематологічних та гемостатичних показників, а також регресом клінічної симптоматики. Препарат Трамікс® можна рекомендувати для застосування в гінекологічній практиці, зокрема для лікування менорагій, які розвиваються внаслідок аденоміозу, а також інших кровотеч, що потребують системної гемостатичної терапії.

Надійшла до редакції 21.03.2018 р.



## Список використаної літератури

1. Бенюк В.А., Усевич И.А. Современный взгляд на лечение эндометриоза // Мед. аспекты здоровья женщины. — 2007. — № 1. — С. 28-31.
2. Мамиев В.О., Синчихин С.П., Гужвина Е.Н., Мамиев О.Б. Влияние транексама на величину кровопотери у женщин в родах и раннем послеродовом периоде // Уральский медицинский журнал. — 2012. — № 9. — С. 73-77.
3. 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. — Vol. 129 (9-10). — P. 303-316.
4. The CRASH-2 Collaborators Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial // Lancet. — 2010. — Vol. 376. — P. 23-32.
5. Ng W., Jerath A., Wąsowicz M. Tranexamic acid: a clinical review // Anaesthesiol. Intensive Ther. — 2015. — Vol. 47 (4). — P. 339-350.
6. Alam A., Choi S. Prophylactic use of tranexamic acid for postpartum bleeding outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Transfus. Med. Rev. — 2015. — Vol. 29. — P. 231-241.
7. Irvine B., Dzakpasu S., Leon J.A. et al. Perinatal health indicators 2013: a surveillance report by the Public Health Agency of Canada's Perinatal Surveillance System // Health Promot. Chronic. Dis. Prev. Can. — 2015. — Vol. 35. — P. 23-24.
8. Ker K., Edwards P., Perel P. et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis // BMJ. — 2012. — Vol. 344. — P. e3054.
9. Shakur H., Elbourne D., Gülmezoglu M. et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial // Trials. — 2010. — Vol. 11. — P. 40.
10. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. — 2017. — P. 389.
11. Goyal A., Singhi I. Spectrophotometric estimation of etamsylate and mefenamic Acid from a binary mixture by dual wavelength and simultaneous equation methods // Indian. J. Pharm. Sci. — 2008 Jan. — Vol. 70 (1). — P. 108-111.
12. Bonnar J., Sheppard B.L. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of etamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid // BMJ. — 1996 Sep 7. — Vol. 313 (7057). — P. 579-582.
13. Schulte J., Osborne J., Benson J., Cooke R., Drayton M., Murphy J., Rennie J., Speidel B. Developmental outcome of the use of etamsylate for prevention of periventricular haemorrhage in a randomised controlled trial // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed. — 2005 Jan. — Vol. 90 (1). — P. F31-F35.
14. Elbourne D., Ayers S., Dellagrammaticas H., Johnson A., Leloup M., Lenoir-Piat S. Randomised controlled trial of prophylactic etamsylate: follow up at 2 years of age // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed. — 2001 May. — Vol. 84 (3). — P. F183-F187.
15. Roy P., Sujatha M.S., Bhandiwad A., Biswas B. Role of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss in Vaginal Delivery // J. Obstet. Gynaecol. India. — 2016 Oct. — Vol. 66 (Suppl. 1). — P. 246-250.
16. Sekhavat L., Tabatabaai A. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after caesarean section // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2009. — Vol. 22 (1). — P. 72-75.
17. Yang H., Zheng S., Shi C. Clinical study on the efficiency of tranexamic acid in reducing postpartum blood loss — a randomized multicentre trial // Zhonghua Fu Chan Zazhi. — 2001. — Vol. 36 (10). — P. 590-592.
18. Gai M.Y., Wu L.F., Su Q.F. et al. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarean section: a multi center randomized trial // Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol. — 2004. — Vol. 112 (2). — P. 154-157.
19. Bouet P.E., Ruiu V., Legendre G., Gillard P., Descamps P., Sentilhes L. High-dose tranexamic acid for treating postpartum haemorrhage after vaginal delivery // British journal of anaesthesia. — 2015. — Vol. 114 (2). — P. 339-341.
20. Peitsidis P., Kadir R.A. Tranexamic acid in pregnancy and postpartum // Expert. Opin. Pharmacother. — 2011. — Vol. 12 (4). — P. 503-516.
21. Leduc D., Senikas V. Active management of third stage of labour: prevention and treatment of PPH // J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2009. — Vol. 31 (10). — P. 980-993.
22. Novikova N., Hofmeyr G.J. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — Vol. 7. — P. CD007872.
23. Roberts I., Shakur H., Afolabi A., Brohi K., Coats T., Dewan Y. et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial // Lancet. — 2011. — Vol. 377 (9771). — P. 1096-101, 101.e1-2.
24. Bonnet M.P., Basso O. Prohemostatic interventions in obstetric hemorrhage. Seminars in thrombosis and hemostasis. — 2012. — Vol. 38 (3). — P. 259-264.

## Application of tranexamic acid in gynecological practice

V.M. Goncharenko, V.O. Benyuk

### Abstract

The article deals with the problem of uterine bleeding as a result of adenomyosis and presents the results of treatment of patients with menorrhagia. Compared with etamsylate, tranexamic acid has shown a significantly better efficacy over the course of treatment, which is confirmed by a more pronounced positive dynamics of normalization of hematological and hemostatic parameters, as well as a regression of clinical symptoms. Tranexamic acid is recommended for use in gynecological practice, in particular for the treatment of menorrhages that develop as a result of adenomyosis, as well as other bleeding that require systemic hemostatic therapy.

**Keywords:** uterine bleeding, menorrhagia, endometriosis, adenomyosis, dysmenorrhea, tranexamic acid, etamsylate, efficacy.