

**ПРОСПЕКТИВНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ
У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ ИЗ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
(Транексам®, ЗАО «МИР-ФАРМ», РФ)**

Протокол клинического исследования.

Город Москва

« » _____ 2009 г.

Название препарата: транексамовая кислота, ТРАНЕКСАМ®

Исследование фазы IV: проспективное рандомизированное контролируемое

Дата: 1.12.2009

Статистическая обработка:

Лицо для контакта: Билецкая Надежда Николаевна

e-mail: profess5@mail.ru

Контактный телефон: 8-926-605-12-42

Спонсор: ООО «МИР-ФАРМ»

Кураторы исследования со стороны спонсора:

Данный документ является собственностью ООО «МИР-ФАРМ», Россия и содержит конфиденциальную информацию. Запрещено снимать с документа фотокопии, частично и полностью, показывать любому лицу, прямо не связанному с исследованием или каким-либо соответствующим регуляторным органом, возможным конкурентам.

Список сокращений.

Hb – гемоглобин крови

Ht – гематокрит

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, время, за которое образуется сгусток крови после присоединения к плазме хлорида кальция и других

ПВ - Протромбиновое время - время образования сгустка фибрина в плазме при добавлении к ней хлорида кальция и тканевого стандартизированного тромбопластина

ТВ -Тромбиновое время , время последнего этапа свертывания крови – образование активного белка фибрина из неактивного фибриногена под действием белка тромбина.

АГ — артериальная гипертензия

ЧСС — частота сердечных сокращений

СЗП - свежезамороженная плазма

ТЭЛА - тромбоэмболия лёгочной артерии

ЖКК –желудочно-кишечное кровотечение

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

НПВП — нестероидные противовоспалительные средства

Содержание.

I. АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

II. ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

III. ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.

IV. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

1. Критерии оценки эффективности исследуемой терапии.
2. Критерии оценки безопасности исследуемой фармакотерапии.

V. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

1. Дизайн исследования
2. Продолжительность исследования
3. Условия для проведения исследования
4. Характеристика пациентов, включенных в исследование
5. Критерии включения
6. Критерии исключения
7. Характеристика исследуемой фармакотерапии
8. Характеристика сопутствующей терапии
9. Контроль за состоянием пациентов, вошедших в исследование
10. Регистрация исходных данных и результатов исследования: индивидуальные карты пациентов (протоколы)

VI. ОБРАБОТКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.

VII. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

VIII. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ.

IX. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

I. АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Острое желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) является одним из частых смертельных осложнений язвенной болезни, черепно-мозговой травмы, острых и декомпенсированных хронических заболеваний сердца и сосудов, алкогольной болезни печени, злокачественных новообразований желудка или рака другой локализации. Более 80% всех кровотечений ассоциированных с поражениями органов пищеварения составляют кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эти кровотечения развиваются при повреждении высоко васкуляризированных участков слизистой оболочки ЖКТ от пищевода до трейцеровой связки и, вследствие этого, часто приводят к значительной кровопотере с риском угрожающих жизни осложнений. ЖКК являются частым поводом для обращения за скорой медицинской помощью и важнейшей причиной экстренной госпитализации.

Несмотря на уменьшение заболеваемости язвенной болезнью, распространенность ЖКК в течение последних десятилетий не только не уменьшается, но и возрастает вследствие общего старения населения и увеличения частоты, острых эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антиагрегантами и антикоагулянтами, ингибиторами обратного захвата серотонина (3). В странах Евросоюза частота ЖКК варьирует в пределах 50 – 170 случаев, а в США составляет 170 случаев на 100 тысяч человек взрослого населения (4, 5). ЖКК вдвое чаще развиваются у мужчин и больных пожилого и старческого возраста с отягощенным коморбидным фоном, госпитализированных в связи с обострением хронических заболеваний внутренних органов (2). Летальность при ЖКК в течение последних 10 лет остается стабильной высокой и колеблется в пределах 5 – 10%, достигая 14 -17% у пожилых пациентов и 26% - у больных, госпитализированных в многопрофильный стационар (5, 6, 7, 8). По данным Московского городского центра патолого-анатомических исследований Департамента здравоохранения города Москвы, в 2004 – 2005 - 2006 годах кровотечения имели место в 8 – 6,8 – 4,4% аутопсий умерших в стационарах и, соответственно, в 11- 15,3 - 14% случаев не были диагностированы при жизни. Среди умерших на дому частота нераспознанных при жизни кровотечений в эти же годы достигала, соответственно, 74 – 60 -26% (9).

35-50% всех или 50-70% не варикозных ЖКК развиваются вследствие пептической язвенной болезни (K27.0), которой в России страдает около 10% взрослого населения (4, 10, 11). ЖКК развиваются у 10–15% больных пептической язвенной болезнью, чаще – с поражением ДПК, и их частота не уменьшается, не смотря на глобальное улучшение течения язвенной болезни, произошедшее после повсеместного внедрения эрадикационной

терапии. Доказано, что почти у 30% пациентов, перенесших ЖКК и не получавших комбинированного антихеликобактерного лечения, кровотечение вновь возникнет в течение 2 лет, а у 40 – 50% - в течение 10 лет (12). Летальность при ЖКК на фоне пептической язвенной болезни, на протяжении последних 50 лет также остается на уровне 8-10 % (10, 13). Притом, что пептическая язвенная болезнь чаще развивается у молодых мужчин с некомпенсированной гиперацидностью и хеликобактериозом, 80% летальных исходов от ЖКК регистрируется у пациентов старше 65 лет, преимущественно - женщин, в возрасте 62 - 65 лет, без гиперацидности и длительного анамнеза пептической язвенной болезни (14, 15). Таким образом, очевидно, что значительная доля ЖКК не носит первично пептического характера, а развивается вследствие приобретенной гиперацидности и на фоне значительных нарушений гемостаза. Причиной развития этих 15 – 27% ЖКК из верхнего отдела ЖКТ являются хронические язвы вследствие стойкой ишемии гастродуоденальной слизистой оболочки при хронической сердечной недостаточности и декомпенсированном легочном сердце, атеросклерозе чревных артерий, аневризме аорты. По разным данным, ЖКК только у больных с острыми формами или декомпенсацией ИБС встречаются в 8–25% случаев (16, 17). По данным Московского городского центра патолого-анатомических исследований Департамента здравоохранения города Москвы, ЖКК являются причиной смерти 10-15% больных умерших от инфаркта миокарда и 2-5% больных умерших от хронических форм ИБС (9). Важнейшей причиной ЖКК является длительное и неконтролируемое лечение НПВП, ацетилсалициловой кислотой и глюкокортикоидами, препаратами дигиталиса, нитрофуранами, верошпироном, антидепрессантами - селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Установлено, что НПВП регулярно принимают более 50% всех пациентов, перенесших ЖКК (18). У людей, часто принимающих НПВП, ЖКК наблюдаются в пять раз чаще, чем у не принимающих препараты этого класса (2). При этом, у 20-25% больных развиваются острые язвы, а более чем у 50% – эрозивное поражение гастродуоденальной слизистой (19, 20).

8-15% ЖКК развивается из острых эрозивно-язвенных или геморрагических повреждений верхнего отдела ЖКТ (K28.0). Наиболее неблагоприятно протекают ЖКК из “стрессовых” повреждений гастродуоденальной слизистой при ожогах (язвы Курлинга) и обморожениях, шоке различной этиологии, нейротравме (язвы Кушинга), психо-эмоциональном стрессе, сепсисе, терминальной стадии рака, гиперпаратиреозе. Близкую по патогенезу группу образуют острые ЖКК при остром инсульте и инфаркте миокарда, декомпенсации сахарного диабета и хронической почечной недостаточности (10). Средняя частота ЖКК при стрессовых язвах у больных, не получавших профилактики антисекреторными препаратами, по данным метаанализа, составляет 6 % (21). Летальность в

этой группе острых “непептических“ ЖКК существенно выше, чем при язвенной болезни и достигает 50% - 80% (22). Например, высокая летальность (10% в сравнении с 2.8%, $p=0.0046$) характерна для ЖКК после ангиопластики по поводу острого коронарного синдрома. У больных, перенесших ангиопластику, также повышен не только краткосрочный, но и долгосрочный риск смерти (6-месячная смертность равна 14% в сравнении с 4.6%, $p=0.0016$). При этом частота ЖКК не зависит от успешности самого коронарного вмешательства, наличия многососудистого поражения, использования стентов или ингибиторов гликопротеиновых П_в/П_а рецепторов, и самым значимым предиктором ЖКК является возраст > 70 лет (23). В целом, в многопрофильном стационаре скорой медицинской помощи мегаполиса среди летальных ЖКК частота язвенной болезни не превышает 5%, в то время как частота ЖКК при сердечно-сосудистых заболеваниях достигает 67%, и равна 15% в случаях алкогольной болезни печени и при злокачественных новообразованиях (9).

Причиной 3 - 20% ЖКК считают эзофагит и распадающиеся злокачественные новообразования пищевода или желудка (24). По данным метаанализа, травмы и острые язвы пищевода являются причиной ЖКК в 7% (4-13%) случаев (25). Редко причиной массивного кровотечения из верхних отделов ЖКТ становится ангиодисплазия сосудов желудка и кишечника (болезнь Вебера-Ослера-Рандю, болезнь Делафуа), туберкулез и сифилис желудка, гипертрофический гастрит (болезнь Менетрие), инородные тела желудка, кровотечения при нарушениях свертывания крови (например, при фульминантной печеночной недостаточности, тромбоцитопенические состояния при остром лейкозе).

Кровотечения на фоне портальной гипертензии при циррозе печени составляют 10 - 25% всех ЖКК. 70–80% ЖКК на фоне алкогольной болезни печени развиваются из варикозных вен пищевода и желудка, а 20–30% - из повреждений слизистой при портальной гастропатии и синдроме Мэллори-Вейсса. Летальность при ЖКК на фоне терминального цирроза печени в России достигает 30- 40%.

Кислотно-пептическая агрессия является важнейшим фактором патогенеза ЖКК из хронических или острых язв желудка или ДПК. Условия для ЖКК создаются при распространении язвенного дефекта за пределы собственной пластинки слизистой оболочки в зону высокой васкуляризации, где под воздействием кислотно-пептической агрессии и может происходить аррозия артерий 1 и 2 порядка. У молодых больных с пептической язвенной болезнью вследствие высокой толерантности слизистой к кислотно-пептической агрессии и небольшой длительности хронического хеликобактерного гастрита развитие глубоких язвенных дефектов происходит реже. Риск развития глубоких язвенных дефектов возрастает по мере увеличения длительности язвенной болезни вследствие развития

атрофии слизистой оболочки, которая в большей степени приводит к неполноценности гастропротективных механизмов (секреции в антиральной и пилорическом отделах желудка гидрокарбоната и муцина), чем к уменьшению секреции соляной кислоты в теле желудка. Кислотно-пептическая агрессия ($\text{pH} < 2,5$ ед) также является основным предиктором рецидива ЖКК, поскольку при нарушении пристеночного ощелачивания приводит к лизису тромба. Нарушение гастропротективных механизмов достигает максимальной степени у больных пожилого и старческого возраста, имеющих хроническую ишемию гастродуоденальной слизистой оболочки при стенозирующем атеросклерозе чревных артерий или хронической сердечной недостаточности. Практически не влияющие на секрецию соляной кислоты гастродуоденальная ишемия и длительный прием неселективных НПВП снижают толерантность гастродуоденальной слизистой к кислотно-пептической агрессии и формируют некомпенсированную гиперацидность даже у пациентов ранее ее не имевших (26). При циррозе печени как алкогольной, так и любой другой этиологии механизм ЖКК заключается в разрыве расширенных и истонченных под влиянием портальной гипертензии варикозных вен пищевода и желудка. Вследствие высокого портального давления кровь изливается из вен системы нижней полой и воротной вен и кровотечение продолжается вплоть до уравнивания давления в обоих венозных бассейнах. Кровотечение из повреждений гастродуоденальной слизистой при портальной гастропатии также зависит от венозного давления, но вследствие небольшого калибра сосудов редко бывает массивным. Однако, фатальной особенностью ЖКК при терминальном циррозе печени являются тяжелые нарушения гемостаза вследствие дефицита плазменных факторов свертывания, априори развивающегося при печеночной недостаточности. Нарушения гемостаза также играют важную роль при “стрессовых” эрозивных или эрозивно-геморрагических поражениях слизистой оболочки желудка. В этом случае ЖКК также развивается под влиянием кислотно-пептической агрессии, влияние которой на фоне тотальной стрессовой ишемии слизистой оболочки, выраженных нарушений микроциркуляции и сопутствующих системных нарушений гемостаза является причиной развития профузного желудочно-кишечного кровотечения, протекающего по механизму паренхиматозного. Доказано, что у больных со стрессовыми поражениями гастродуоденальной слизистой оболочки имеет место неполноценность всех звеньев системы гемостаза: развивается снижение агрегационной способности тромбоцитов, снижение прокоагулянтной и антикоагулянтной активности периферической крови, активируется фибринолиз (2). Патогенез “стрессового” повреждения приводит ко второй волне повреждения гастродуоденальной слизистой и рецидиву кровотечения у больных с уже состоявшимся ЖКК, осложнившимся гипотонией или гиповолемическим шоком.

Неблагоприятный прогноз ЖКК определяют развитие шока, вероятность которого коррелирует с объемом кровопотери и рецидив кровотечения в течение первых 72 часов. Риск развития этих осложнений имеется у 20% больных, поскольку более, чем в 80 % случаев ЖКК в течение 2 – 12 часов прекращается спонтанно. Так, не стратифицированная по возрасту общая госпитальная летальность при рецидиве острого гастродуоденального кровотечения достигает 15-40%, а послеоперационная летальность - 40–60 % (8, 27).

Другими независимыми предикторами неблагоприятного прогноза ЖКК являются возраст старше 65 лет и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, среди которых наибольшее отрицательное прогностическое значение имеют ССЗ и нарушения гемостаза различной этиологии. Негативное влияние эти факторов на прогноз ЖКК заключается в том, что они оба независимо ухудшают переносимость острой кровопотери, которая определяется как объемом и скоростью кровопотери, так и степенью ее первичной компенсации. В этой связи, у молодых людей без тяжелых сопутствующих заболеваний, имеющих большой запас межтканевой жидкости и активное кровообращение компенсация одной и той же кровопотери априори происходит быстрее, чем у пожилых и редко осложняется ишемическими нарушениями. Наибольшее негативное влияние на прогноз ЖКК оказывают хроническая сердечная недостаточность, острый или менее 6 месяцев назад перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, заболевания печени с нарушением печеночно-клеточной функции (14). Прогноз ЖКК также зависит от фармакотерапии антикоагулянтами, НПВП и стероидами, которую указанные больные получают в плановом порядке. Таким образом, первичные или вторичные нарушения гемостаза тесно связаны с летальностью при ЖКК и наряду с этиологией и предшествовавшей полиорганной недостаточностью являются независимым фактором неблагоприятного прогноза:

- Возраст более 60 лет
- Шок (систолическое АД < 100 мм рт ст у пациентов < 60 лет, < 120 мм рт ст у пациентов > 60 лет)
- Выраженная брадикардия или ЧСС > 120 в минуту
- Постуральная (ортостатическая) тахикардия и гипотония
- Хронические заболевания печени
- Тяжелые хронические заболевания сердца, органов дыхания, почечная недостаточность, blastomatosные заболевания.
- Геморрагический диатез, длительная терапия антикоагулянтами и антиагрегантами
- Нарушения сознания

В практике первичного звена медицинской помощи важнейшими причинами стабильно высокой летальности при ЖКК являются, во-первых, неверная медицинская сортировка больных с ЖКК по причине диагностических трудностей и недооценка риска рецидива кровотечения в том случае, если у больного отсутствуют высокоспецифичные симптомы ЖКК и тяжесть состояния обусловлена некомпенсированной кровопотерей и проявлениями комплекса имеющихся хронических заболеваний; во-вторых, отсутствие унифицированной тактики преемственной и контролируемой фармакотерапии, которая должна быть направлена не только на возмещение потери ОЦК и поддержание витальных функций больного, но и на профилактику рецидива ЖКК посредством увеличения надежности местного гемостаза. К лекарственным препаратам, направленно уменьшающим риск рецидива и экстренной резекции желудка при ЖКК, относятся антисекреторные препараты и ингибиторы фибринолиза. По данным многочисленных исследований, назначение антиацидотической терапии, в частности – препаратов ряда ингибиторов “протонного насоса”, позволяет в течение 72 часов поддерживать в желудке $pH > 5$ и способно блокировать кислотный протеолиз тромба и тем самым предотвращать рецидив ЖКК. Показано, что назначение ингибиторов “протонного насоса” у больных с высоким риском ЖКК уменьшает летальность до 2-3% и резко снижает потребность в гемотрансфузии и общую стоимость лечения (32, 33). Однако, у больных с высоким риском рецидива ЖКК и сопутствующими нарушениями тромбоцитарного звена и/или неполноценности гуморальных механизмов гемостаза (при длительном приеме антиагрегантов и антикоагулянтов, заболеваниях крови, хронической алкогольной интоксикации) важнейшей причиной неэффективности местного гемостаза является не протеолиз, а первичное нарушение формирования тромба либо его нестабильность вследствие системной активации фибринолиза. Для предотвращения рецидива ЖКК пациентам с высоким риском уже на догоспитальном этапе необходимо вводить ингибитор фибринолиза – транексамовую кислоту. Транексамовая кислота – антифибринолитическое средство, специфически ингибирующее активацию профибринолизина (плазминогена) и его превращение в фибринолизин (плазмин). Обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза, а также недостаточности тромбоцитарного звена гемостаза. Посредством подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях, транексамовая кислота оказывает также противовоспалительное, противоаллергическое, противоинфекционное и противоопухолевое действия. Транексамовую кислоту в дозе 10-15 мг/кг веса (не более 1000 мг) непосредственно перед введением разводят в 200 мл физиологического раствора и вводят внутривенно капельно медленно (34).

Согласно консенсусу клинических рекомендаций, больные с минимальным риском рецидива ЖКК должны быть госпитализированы в хирургическое отделение стационара и в течение 24 часов от момента госпитализации пройти ЭГДС, которая во всех случаях улучшает исход ЖКК и сокращает расходы на лечение больных (уровень доказательности А) (4). Для оценки устойчивости гемостаза и риска рецидива в настоящее время применяют классификацию эндоскопических признаков ЖКК по Forrest (1974). В отсутствии признаков неустойчивого гемостаза или симптомов портальной гипертензии больные с низким риском рецидива кровотечения могут быть выписаны из стационара через 3 суток получить лист нетрудоспособности и пройти курс комбинированного антихеликобактерного лечения под наблюдением гастроэнтеролога или терапевта амбулаторно-поликлинического учреждения.

Больные с высоким риском рецидива должны быть экстренно госпитализированы в отделение интенсивной терапии стационара с возможностью аппаратного мониторинга жизненно-важных функций. В ОИТ больные должны получить активную инфузионную терапию, направленную на коррекцию потери ОЦК, кровопотери, а также фармакологическую профилактику рецидива и лечение возможных ишемических осложнений со стороны внутренних органов. Этим больным непосредственно после госпитализации должна быть проведена ЭГДС для определения качества гемостаза и, при необходимости - клиническое обследование для выявления источника ЖКК. Больные с ЖКК, находящиеся в критическом состоянии, перед проведением ЭГДС нуждаются в более широком клиническом обследовании и стабилизации жизненно-важных функций. Как правило, этим пациентам показана гемотрансфузия, и введение гемостатических препаратов (2-4 ед. свежезамороженной плазмы), если пациент в плановом порядке принимал непрямые антикоагулянты. К сожалению, несмотря на госпитализацию в ОИТ, именно у пациентов этой категории стандарты по организации указанной инфузионной и фармакологической терапии в полной мере не выполняются. На практике это приводит к потере “терапевтического окна” для адекватной коррекции ОЦК и профилактики лизиса тромба с неизбежным, в случае неустойчивого гемостаза или рецидива ЖКК, чрезмерно активным введением препаратов крови на фоне. Наиболее тяжелыми последствиями этой тактики ведения больных являются, во-первых, развитие тяжелых посттрансфузионных осложнений, частота которых у больных старшего возраста на фоне кровопотери особенно высока. Во-вторых- экстренное оперативное вмешательство с целью гемостаза, проведение которого на фоне кровопотери всегда ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, широкое внедрение ингибиторов фибринолиза в практику инфузионной терапии является современным методом уменьшения риска рецидива, частоты экстренных оперативных вмешательств и объема гемотрансфузии у больных с ЖКК и высоким риском рецидива.

II. ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Оценка эффективности и безопасности применения ТРАНЕКСАМ[®]а в отношении профилактики рецидива при комплексной терапии острого желудочно-кишечного кровотечения.

III. ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Установить частоту рецидива в нестратифицированной группе больных с острым желудочно-кишечным кровотечением у больных, госпитализированных в многопрофильный стационар.
2. Оценить эффективность терапии ТРАНЕКСАМ[®]ом в отношении уменьшения частоты рецидива в нестратифицированной группе больных с острым желудочно-кишечным кровотечением.
3. Оценить эффективность терапии ТРАНЕКСАМ[®]ом в отношении уменьшения частоты рецидива острого желудочно-кишечного кровотечения в группе больных с высоким риском рецидива.
4. Определить параметры безопасности терапии ТРАНЕКСАМ[®]ом больных с острым желудочно-кишечным кровотечением, госпитализированных в стационар
5. Оценить фармако- экономический эффект применения ТРАНЕКСАМ[®]ом у больных с острым желудочно-кишечным кровотечением, госпитализированных в стационар

IV. ИЗУЧАЕМЫЕ ЯВЛЕНИЯ И КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

1. Критерии оценки эффективности лечения.

Первичные критерии оценки эффективности терапии ТРАНЕКСА[®]ом:

- Частота летального исхода;
- Появление клинико-лабораторных симптомов ЖКК;
- Эндоскопические симптомы рецидива ЖКК или неустойчивого гемостаза.

Вторичные критерии оценки эффективности лечения:

- Динамика состояния больного
- Появление показаний к гемотрансфузии и переливанию компонентов крови с целью остановки ЖКК;
- Появление показаний к экстренному/отсроченному оперативному лечению с целью остановки ЖКК;
- Длительность госпитализации в ОИТ;

- Частота ишемических нарушений, ассоциированных с острой кровопотерей (ОИМ, инсульт, острая почечная недостаточность).

2. Критерии оценки безопасности лечения.

- Частота острого венозного тромбоза и ТЭЛА.
- Частота острого аллергоза.

В случае появления серьезных побочных реакций, госпитализации и других форс-мажорных обстоятельствах исследователь должен немедленно информировать Заказчика:

(142784, Россия, г. МО, Киевское ш. Бизнес-Парк "Румянцево", блок А, 7 этаж тел. (495) 984 – 28 – 40/42; (812) 363-00-21 или e-mail: info@mirpharm.ru).

При возникновении побочных и неожиданных побочных эффектов корректирующая терапия может назначаться исключительно исследователем или по согласованию с ним, данные о которой заносятся в Карту индивидуального наблюдения пациента.

V. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

1. Дизайн исследования.

На I этапе исследования ТРАНЕКСАМ[®] в дозе 10 мг/кг веса (не более 1000 мг) в/в, капельно, медленно на 200 мл физиологического раствора) пациентам с ЖКК вводят на догоспитальном этапе в рамках инфузии не менее 600 мл физиологического раствора.

IV Фаза пострегистрационных испытаний.

На II этапе исследования ТРАНЕКСАМ[®] в дозе 10 мг/кг веса (не более 1000 мг) в/в, капельно, медленно на 200 мл физиологического раствора) пациентам с ЖКК вводят дважды также в течение первых суток заболевания в составе плановой инфузионной терапии с интервалом не менее через 6-8 часов.

На III этапе исследования ТРАНЕКСАМ[®] в дозе 10 мг/кг веса (не более 1000 мг) в/в, капельно, медленно на 200 мл физиологического раствора) пациентам с ЖКК вводят трижды в день в течение 2 и 3 сутки пребывания больного в ОИТ.

Клинико-лабораторные параметры больного, динамику состояния, проводимую инфузионную и фармакотерапию и опорные критерии оценки эффективности и безопасности ежедневно отражают в Индивидуальной карте пациента.

2. Продолжительность исследования 16 месяцев.

Начало исследования сентябрь 2009 года – окончание декабрь 2010 года.

3. Условия для проведения исследования.

На догоспитальном этапе – линейная бригада и машина СМП Департамента здравоохранения города Москвы во время транспортировки больного в стационар. На стационарном этапе - отделение интенсивной терапии ГКБ № 81 Департамента здравоохранения города Москвы.

4. Характеристика пациентов, включенных в исследование.

120 больных с ЖКК и высоким риском рецидива, госпитализированных по каналу СМП, которые будут рандомизированно получать/не получать терапию ТРАНЕКСАМ[®] ом в рамках комплексной консервативной терапии во время госпитализации в ОИТ .

5. Критерии включения:

- Госпитализация в связи с желудочно-кишечным ≥ 3 баллов по шкале Rockall
- НВ < 110 г/л
- индекс Альговера > 0,5
- Высокий риск рецидива ЖКК (перманентная терапия НПВП, аспирином, гепарином и непрямые антикоагулянтами, операции на сердце и сосудах, хроническая алкогольная интоксикация, ХСН, ХОБЛ и дыхательная недостаточность)
- Возраст – старше 18 лет

6. Критерии исключения:

- НВ > 110 г/л
- Периферический артериальный тромбоз
- Цирроз печени > В по Чайлду
- Хроническая почечная недостаточность > II стадии
- Дыхательная недостаточность > 2 степени
- Пароксизмальные нарушения ритма сердца (мерцательная аритмия)
- Нарушения сознания
- Онкологические заболевания
- Заболевания системы крови
- Заболевания соединительной ткани
- Участие в других клинических испытаниях в течение последних 30 дней;
- Психические заболевания
- Другие состояния, требующие неотложной терапии

- Больные, отказавшиеся дать свое согласие об участии в исследовании в письменном виде.

Причинами исключения пациента из исследования могут быть:

- желание пациента прекратить исследование;
- нарушение пациентом правил и регламента исследования.

Пациент может отказаться от участия в исследовании в любое время. Если пациентка исключается из исследования, то должна быть полностью проведена заключительная процедура оценки параметров и состояния его здоровья. Все соответствующие параметры и наблюдения должны быть записаны в Индивидуальной карте больного, вместе с подробным описанием причин (например, желание пациента или по медицинским показаниям) исключения больного из исследования. Все больные, исключенные от участия в исследовании из-за развития нежелательных эффектов, должны получить терапию согласно установленной медицинской практике и наблюдаться: вся информация о результатах этой терапии должна быть занесена в Индивидуальную карту наблюдения пациента. Кроме того, необходимо информировать о любом исключении из исследования по медицинским показаниям, связанным или несвязанным с нежелательными эффектами. Необходимо также сообщать обо всех случаях, когда имеется хоть малейшее сомнение о возможности дальнейшего приема препарата. Пациенты, прекратившие участие в исследовании из-за развития нежелательных реакций не должны заменяться, в то время как исключенные из исследования по иным причинам могут быть заменены другими пациентами.

7. Характеристика исследуемой фармакотерапии.

ТРАНЕКСАМ. Регистрационный номер: ЛСР – 001709/07.

Международное (непатентованное) название: Транексамовая кислота

Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения

Состав. Активное вещество: транексамовая кислота – 50,00 г

Вспомогательные вещества – вода для инъекций – до 1000 мл.

Описание. Прозрачный или почти прозрачный бесцветный или со светло-коричневым оттенком раствор.

Фармакотерапевтическая группа. Гемостатическое средство. Код АТХ. В02АА02

Фармакологические свойства. Транексамовая кислота – антифибринолитическое средство, специфически ингибирующее активацию профибринолизина (плазминогена) и его превращение в фибринолизин (плазмин). Обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза, а также противовоспалительным, противоаллергическим, противомикробным и

противоопухолевым действиями за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях. В эксперименте подтверждена собственная анальгетическая активность транексамовой кислоты, а также сверхсуммарный потенцирующий эффект в отношении анальгетической активности опиатов.

Фармакокинетика. Распределяется в тканях относительно равномерно (исключение – спинномозговая жидкость, где концентрация составляет 1/10 от плазменной); проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьер, в грудное молоко (около 1% от концентрации в плазме матери). Обнаруживается в семенной жидкости, где снижает фибринолитическую активность, но не влияет на миграцию сперматозоидов. Начальный объем распределения – 9-12 л. Связь с белками плазмы (профибринолизином) – менее 3%. В крови около 3% связано с белком (плазминогеном). Концентрация в цереброспинальной жидкости составляет 1/10 от плазменной. Общий почечный клиренс равен плазменному. Антифибринолитическая концентрация в различных тканях сохраняется 17 ч, в плазме – до 7-8 ч. Метаболизируется незначительная часть. Кривая «концентрация-время» имеет трехфазную форму с периодом полувыведения в терминальной фазе – 2 ч. Общий почечный клиренс равен плазменному (7 л/ч). Выводится почками (основной путь – гломерулярная фильтрация) – более 95% в неизменном виде в течение первых 12 ч. Идентифицировано два метаболита транексамовой кислоты: N-ацетилированное и дезаминированное производные. При нарушенной функции почек существует риск кумуляции транексамовой кислоты.

Показания к применению. Кровотечения или риск кровотечений на фоне усиления фибринолиза, как генерализованного (кровотечения во время операций и в послеоперационном периоде, послеродовые кровотечения, ручное отделение последа, отслойка хориона, кровотечение при беременности, злокачественные новообразования поджелудочной и предстательной желез, гемофилия, геморрагические осложнения фибринолитической терапии, тромбоцитопеническая пурпура, лейкозы, заболевания печени, предшествующая терапия стрептокиназой), так и местного (маточные, конизации шейки матки по поводу карциномы, носовые, легочные, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, кровотечения после простатэктомии, экстракции зуба у больных с геморрагическим диатезом). Оперативные вмешательства на мочевом пузыре. Хирургические манипуляции при системной воспалительной реакции (сепсис, перитонит, панкреонекроз, тяжелый и средней степени тяжести гестоз, шок различной этиологии и др. критические состояния).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, субарахноидальное кровоизлияние. С осторожностью - тромбогеморрагические осложнения (в сочетании с гепарином и непрямыми антикоагулянтами), тромбоз (тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболический синдром, инфаркт миокарда), нарушения цветового зрения, гематурия из верхних отделов мочевыводящих путей (возможна обструкция кровяным сгустком), почечная недостаточность (возможна кумуляция).

Способ применения и дозы. Внутривенно (капельно, струйно).

При генерализованном фибринолизе вводят в разовой дозе 15 мг/кг массы тела каждые 6-8 часов, скорость введения 1 мл/мин. При местном фибринолизе рекомендуется введение препарата в дозе 250-500 мг 2-3 раза в сутки. При простатэктомии или операции на мочевом пузыре вводят во время операции 1 г, затем по 1 г каждые 8 часов в течение 3 дней, после чего переходят на прием внутрь таблетированной формы до исчезновения макрогематурии.

При высоком риске развития кровотечения, при системной воспалительной реакции в дозе 10-11 мг/кг за 20-30 минут до вмешательства. Больным с коагулопатиями перед экстракцией зуба вводят в дозе 10 мг/кг массы тела, после экстракции зуба назначают прием внутрь таблетированной формы препарата. В случае нарушения выделительной функции почек необходима коррекция режима дозирования: при концентрации креатинина в крови 120 - 250 мкмоль/л назначают по 10 мг/кг два раза в сутки; при концентрации креатинина 250 - 500 мкмоль/л назначают по 10 мг/кг один раз в сутки; при концентрации креатинина более 500 мкмоль/л назначают по 5 мг/кг один раз в сутки.

Побочные действия. Аллергические реакции (сыпь, кожный зуд, крапивница), диспептические явления (анорексия, тошнота, рвота, изжога, диарея), головокружение, слабость, сонливость, тахикардия, боль в грудной клетке, гипотензия (при быстром внутривенном введении), нарушение цветового зрения, нечеткость зрительного восприятия; тромбоз или тромбоэмболия (риск развития минимален).

Особые указания. При сочетанном применении с гемостатическими препаратами и гемокоагулазой возможна активация тромбообразования. Перед началом и в процессе лечения необходимо проведение осмотра окулиста (острота зрения, цветное зрение, глазное дно).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Фармацевтически несовместим с препаратами крови, растворами, содержащими пенициллин, урокиназой, гипертензивными средствами (норэпинефрином, дезоксиэпинефрином гидрохлоридом, метармином битартратом), тетрациклинами, дипиридамолом, диазепамом. Гемостатические препараты, гемокоагулаза потенцируют активацию тромбообразования.

Форма выпуска. Ампулы 50 мг/мл. По 5 мл препарата в ампулу нейтрального стекла, по 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из плёнки ПВХ и фольги алюминиевой. По 1 или 2 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. По 20, 50 или 100 контурных ячейковых упаковок соответственно с 10, 25 и 50 инструкциями по применению укладывают в коробки из картона или в ящики из гофрированного картона (для стационара).

Режим дозирования в настоящем исследовании. Транексам® в дозе 10 мг/кг веса (не более 1000 мг) в/в, капельно, медленно на 200 мл физиологического раствора в течение первых суток вводят трижды, с интервалом не менее 6 часов, в рамках инфузионной терапии кристаллоидными растворами.. Первое введение Транексам® а осуществляют на догоспитальном этапе, в рамках инфузии не менее 600 мл. Протокол инфузионной терапии отражают в Индивидуальной карте пациента.

Учет препарата. Исследуемый препарат должен храниться в закрываемом помещении, куда имеет доступ только исследователь или назначенный им помощник. Для отчетности перед Заказчиком в том, что препарат передается только в целях настоящего испытания, исследователь должен вести инвентарные записи о получении и выдаче препарата.

8. Характеристика сопутствующей терапии

Анамнез настоящего и сопутствующих заболеваний и проводимого лечения отражается в индивидуальной карте пациента.

Терапию Транексам® ом проводят на фоне стандартной инфузионной терапии 1200 – 1600 мл в сутки кристаллоидного раствора и 500 - 1000 мл рефортана или реополиглюкина в/в капельно. Объем гемотрансфузии не должен превышать 2 ед в сутки. Все пациенты должны получать омепразол 80 мг в сутки, болюсно.

9. Манипуляции и контроль за состоянием пациентов, вошедших в исследование

На догоспитальном этапе.

- Диагностика ЖКК с выявлением вероятной этиологии (алкогольная интоксикация, НПВП-гастропатия, язвенная болезнь, ХПН)
- Определение исходно и контроль каждые 20 минут: ЧСС, САД, уровень сознания, уровень диуреза
- Оценка состояния по шкале Rockall в баллах

На этапе госпитализации.

- Верификация ЖКК при физикальном исследовании
- Оценка состояния по шкале Rockall в баллах
- ЭГДС с оценкой по Forrest в течение первых 24 часов, в течение последующих 72 часов

Клинико-лабораторные пробы: в течение первых суток каждые 12 часов, далее - ежедневно.

- Исследование НВ, Нt, тромбоцитов, лейкоцитов периферической крови
- МНО
- Фибриноген
- Д-димер
- АЧТВ
- ПВ
- ТВ
- Продукты деградации фибрина
- Общая фибринолитическая активность
- Биохимический анализ крови
- ЭКГ

10. Регистрация исходных данных и результатов исследования: индивидуальные карты пациентов (протоколы).

Все данные о больном, полученные в ходе настоящего исследования, должны записываться в имеющиеся у исследователя соответствующие протоколу формы и подшиваться в Индивидуальную карту пациента. В Индивидуальную карту также могут быть внесены комментарии исследователя. Оригиналы должны быть доступны для представителей Заказчика и передаваться этим представителям через определенные интервалы времени (по мере заполнения). Если данные по какому-либо разделу или вопросу недоступны или не могут быть приведены, это обязательно должно быть указано, но соответствующее место не должно оставаться незаполненным. Исправление должно делаться перечеркиванием неправильно записанной информации. Любая информация должна читаться. Правильная информация в этом случае должна быть записана выше, ниже или рядом (насколько позволяет место) с неправильной. Каждое такое исправление должно быть датировано и подписано исследователем. Исследователем, прежде всего, должны сохраняться записи и документы, касающиеся проведения самого исследования и передачи исследуемого препарата, такие как Индивидуальные карты больных, согласие больного,

лабораторные данные, сведения о движении препарата (другая важная информация). Исследователь должен быть информирован представителем спонсора о любых изменениях испытания.

VI. ОБРАБОТКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.

Данные, полученные в результате исследования, должны быть подвергнуты статистической обработке и корреляционному анализу на ПЭВМ с использованием пакета статистических программ.

VII. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

По результатам исследования будет написан отчет.

VIII. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ.

Исследование будет проводиться с соблюдением этических принципов, заложенных в Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Рекомендации врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964 г., с последующими дополнениями, включая версию 2000 г.). На этапе включения в исследование пациент подписывает информированное согласие в присутствии не заинтересованного лица (свидетеля).

IX. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Шептулин А.А. Кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. РМЖ. БОП; 2000, том 2, № 2, стр 36-40.
2. Шапошников А. В. Язвенная болезнь. Статистические наблюдения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (Материалы Тринадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели 22–24 октября 2007г., г. Москва). № 5. 2007: 39.
3. Brzozowski T, Konturek PC, Sliwowski Z et al. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) with *Helicobacter pylori* in the stomach of humans and experimental animals. *J Physiol Pharmacol* 2006 Sep; 57 Suppl 3: 67-79.
4. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus Recommendations for Managing Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med*, 2003; 139(10):843-57.

5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2008 Sep. 57 p. (SIGN publication; no. 105).
6. Celinski K et al., *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2008, 59 (Suppl 2): 215- 229.
7. Курыгин А. А., Стойко Ю. М., Багненко С. Ф. Неотложная хирургическая гастроэнтерология. Спб.: Питер, 2001. 568 с.
8. Сотников В. Н., Дубинская Т. К., Разживина А. А. Эндоскопическая диагностика и эндоскопические методы лечения кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта: Учебное пособие. М.: РМАПО, 2000. 48 с.
9. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В. Вовк Е.И.. Окончательный диагноз. М., ГЭОТАР, 2008.
10. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, et al. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *BMJ*, 1995; 311:222–6.
11. Сацукевич В.Н., Сацукевич Д.В. Острые желудочно-кишечные кровотечения из хронических гастродуоденальных язв // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2000. № 2.
12. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S. *Health Technology Assessment*, 2007; 11(51): 25.
13. Van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EAJ, et al. Acute upper GI bleeding: Did anything change? *Am J Gastroenterol*, 2003; 98: 1494–1499.
14. Geyer M et al. Application of bleeding prophylactic criteria (NICE) in patients with acute gastrointestinal bleeding. *SWISS MED WKLY* 2007;137:146–150.
15. Э.Э.Звартау, Е.С.Рысс. Фармакотерапия гастродуоденальных язв. С-Петербург, Наука, 1992.
16. Логинов А.С., Звенигородская Л.А., Потапова В.Б. и соавт. Особенности пептической язвенной болезни у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Тер Арх.*, 1998;70(2):9-13.
17. С.В.Колобов, И.Д.Лоранская, О.В.Зайратьянц и соавт. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при остром инфаркте миокарда. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003.-№1.–С.95-97.
18. Hadnadjiev L. et al. NSAID as an important risk factor of acute bleeding from gastric peptic lesions. *Digestion*. 1998; 59(3): 215.
19. Brooks P. Use and benefits of NSAID. *Amer.J.Med.* 1998; 104 (3A): 9-13.
20. Silverstein F.E. Improving the gastrointestinal safety of NSAID's. The development of misoprostol - from hypothesis to clinical practice. *Dig.Dis.Sci.* 1998; 43: 447-458.

21. Ben-Menachem T, McCarthy BD, Fogel R et al. Prophylaxis for stress-related gastrointestinal hemorrhage: a cost-effectiveness analysis. *Crit Care Med.* 1996; 24:338–45.
22. Лапина Т.Л.. Фармакотерапия эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. *РМЖ. БОП.* 2003.- Том 5. - № 2.
23. Cardiosite.ru по *Am J Cardiol* 2005; 96:173-6.
24. P. Ramrakha, K. Moore. *Oxford Handbook of acute medicine.* 1997.
25. Lundell L. GI haemorrhage . surgical aspects. EAGE, 2nd European Postgraduate School inGastroenterology. Abstracts. 28-29).
26. Циммерман Я.С., Ведерников В.Е. Хронические гастродуоденальные эрозии: клинико-патогенетическая характеристика, классификация, дифференцированное лечение. *Клин.Мед.* 2001; 6: 30-36.
27. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Значение антисекреторной терапии в лечении острых гастродуоденальных язвенных кровотечений // *РМЖ.* 2004. Т. 12. № 24.
28. Palmer K, Nairn M. Management of acute gastrointestinal blood loss: summary of SIGN. *BMJ* 2008; 337:a1832
29. Wong T. The management of upper gastrointestinal hemorrhage *Clin Med;* 2006;6:460–4.
30. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002; 51 (Suppl 4): IV1-IV6).
31. Grenvick A, Ayres SM, Holbrook PR, Shoemaker W.C. *Textbook of critical care.* 4th Ed.Philadelphia, WB Saunders Company, 2000, 40-45.
32. Bardou M, Toubouti YM, Benhaberou-Brun D et al. High dose intravenous proton pump inhibitors decrease both re-bleeding and mortality in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding: a series of meta-analyses. *Gastroenterology* 2003; 124 (Suppl 1): A625.
33. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD002094.
34. Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J. et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* - 2007, Issue 4.