

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; Voll N2: <http://www.ispub.com/journals/IJA/VollN2/antifibr.htm>) **порівняно з амінокапроновою кислотою та апротініном (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: 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 фібрinolізу.

Код АТХ B02A A02.

Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Антифібринолітичний засіб. Транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібрinolітину (плазміногену) та його перетворення на фібрinolітин (плазмін). Має місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібрinolізу (патологія тромбоцитів, менорагія). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Застосування можливе тільки у разі нагальної необхідності. **Спосіб застосування і дози.** Сангеру вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю введення 1 мл/хв. При місцевому фібрinolізі рекомендується введення препарату в дозі 200-500 мг внутрішньовенно повільно 2-3 рази на добу. При генералізованому фібрinolізі 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 6 годин протягом 3 днів, після чого переходять на прийом таблетованої форми транексамової кислоти до зникнення макроематурії. **Передозування.** Симптоми: запаморочення, головний біль, артеріальна гіпотензія та судороги. Судороги, 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: судороги. З боку органів зору: порушення зору, включаючи порушення сприйняття кольору. З боку судин: слабкість, артеріальна гіпотензія з можливістю втратою свідомості, артеріальна або венозна емболія. З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи 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 чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. По 10 мл у флаконі. По 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. По 1 флакону у комплекті з 1 контейнером з розчинником. Натрій хлорид-Солювен, 9 мг/мл, по 100 мл у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Юрія-Фарм». Місце знаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 18030, м. Черкаси, вул. Вербовецького, 10Б. 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. PC № 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



Место гемостатической терапии в онкологической практике

Онкологические пациенты подвержены повышенному риску массивного кровотечения как вследствие основного заболевания, так и на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. Переливание крови является главной опцией для пациентов с массивной кровопотерей, однако при этом нередко возникают серьезные осложнения. Применение антифибринолитических препаратов – один из эффективных способов снижения потребности в переливании крови. На I Международной конференции «Тромбоцитоз и гемостаз в онкологии», которая состоялась 28-29 сентября в Киеве, обсуждались вопросы гемостаза у онкологических пациентов.



Член-корреспондент НАМН Украины, главный научный сотрудник Государственного научного учреждения «Научно-практический центр профилактики и клинической медицины» Государственного управления делами (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Черный, говоря об оценке риска венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) при онкологических заболеваниях,

отметил, что у таких пациентов риск ВТЭ повышен в 4-7 раз по сравнению с общей популяцией, а 20-30% всех случаев ВТЭ связаны с онкологическими заболеваниями.

Особенностью ВТЭ является высокий риск как рецидива, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, так и фатального кровотечения. По данным международной программы FRONTLINE, созданной в 2003 г., ежегодный риск рецидива тромбоза у онкологических пациентов составляет 21%, а риск фатального кровотечения – 12%. Сочетание системной гиперкоагуляции крови и гипофибринолиза обуславливает высокий риск развития ВТЭ.

Факторами риска, связанными с пациентом, являются пожилой возраст (>65 лет), женский пол, негроидная раса, наличие сопутствующих заболеваний, ВТЭ в анамнезе, ожирение (ИМТ ≥ 35 кг/м²). К наиболее значимым факторам риска, связанным с самим заболеванием, относятся локализация и гистологический тип опухоли, стадия заболевания, время от начала постановки диагноза.

Согласно данным метаанализа, проведенного Horsted и соавт. в 2012 г., наибольшим риском развития ВТЭ характеризуются опухоли поджелудочной железы, головного мозга, легкого и яичника. Считается, что риск развития ВТЭ повышен у пациентов с высокоагрессивными типами опухоли, венозным стазом, компрессией сосудов опухоли или метастазами, а также с внутрисосудистым распространением опухоли. Не меньшее значение имеет стадия заболевания: у пациентов с отдаленными метастазами риск ВТЭ осложнений в 20 раз выше. Первые 3 мес после постановки диагноза риск развития ВТЭ превышает 50%. У больных, не получавших профилактически антикоагулянты перед операцией, частота бессимптомного дистального тромбоза глубоких вен в послеоперационном периоде составляет 40-80%, а тромбоэмболии легочной артерии – 5%. Риск ВТЭ также повышен при обширных операциях и длительных инвазивных процедурах, выраженной распространенности опухолевого процесса. Как отметил докладчик, тромбопрофилактику следует начинать до операции или как можно раньше после нее.

В результате эпидемиологических исследований было установлено, что независимым и очень важным фактором риска развития ВТЭ является химиотерапия (ХТ). Так, в течение 12 мес ВТЭ возникала у >12,6% пациентов после ХТ и у 1,4% больных, не получавших таковой.

На высокий риск тромботических осложнений могут указывать такие показатели, как тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, увеличение уровня D-димера, продуктов деградации протромбина, тканевого фактора. Изолированная интерпретация какого-либо из факторов для оценки риска ВТЭ не рекомендуется. Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) выделяет дополнительные факторы риска ВТО у онкологических больных хирургического профиля и пациентов, получающих противоопухолевую терапию:

- клинические (возраст >40 лет, наличие инфекции, ВТЭ в анамнезе, варикозная болезнь);
- сопутствующие заболевания сердца, сосудов, почек;
- гемостазиологические (гиперкоагуляция, тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия);
- применение тромبوэтина.

Существует прогностическая модель расчета риска ВТЭ при проведении ХТ Khorana Score, которая учитывает такие показатели, как вид онкологического заболевания, уровень тромбоцитов, гемоглобина и лейкоцитов, индекс массы тела. В 2010 г. группа исследователей предложила включать в оригинальную шкалу Khorana два дополнительных биомаркера – D-димер и P-селектин. В скором времени ожидается окончательная оценка этой модификации (С. Au et al., Blood, 2010).

Для профилактики ВТЭ применяются антикоагулянты, антиагрегантные и фибринолитические препараты. Препаратами выбора для длительного лечения пациентов

с ВТЭ, обусловленной онкологическими заболеваниями, являются низкомолекулярные гепарины.

При проведении антикоагулянтной терапии существует риск кровотечений, который можно снизить двумя путями: за счет усиления коагуляции и ингибирования фибринолиза. Усиление коагуляции достигается введением свежемороженой плазмы, витамина К, десмопрессина, протромбинового комплекса, однако при этом в разы повышается риск тромбоза. При ингибировании фибринолиза оптимальным вариантом является введение транексамовой кислоты (препарат Сангера), которая обладает антифибринолитическим и противовоспалительным действием. Она конкурентно ингибирует активатор пламиногена, в более высоких концентрациях связывает плазмин, тормозит образование кининов и других пептидов, участвующих в воспалительных и аллергических реакциях. Применение транексамовой кислоты рекомендовано при риске кровотечений на фоне усиления фибринолиза или уже возникших кровотечениях у пациентов со злокачественными новообразованиями.



Говоря о роли транексамовой кислоты в онкохирургии, заведующий научно-исследовательским отделением анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук Иван Иванович Лесной отметил, что в последние годы увеличился объем хирургических вмешательств, расширены показания к хирургическому лечению больных с метастатическими формами опухоли. Достижения анестезиологии и интенсивной терапии позволили значительно снизить риск при расширенных и комбинированных вмешательствах и успешно оперировать пациентов с низкими резервами витальных функций.

Докладчик подчеркнул, что пациенты с онкологической патологией отличаются своим психическим и соматическим состоянием от пациентов без таковой. Низкая иммунореактивность, последствия лучевой терапии и ХТ, высокая травматичность операций, значительный ангиогенез и неоваскуляризация при онкологических заболеваниях увеличивают риск массивного кровотечения как во время операции, так и в послеоперационном периоде.

Гемотрансфузия, с одной стороны, может спасти жизнь, а с другой – сопровождается рядом побочных эффектов и осложнений, в том числе иммунологических, а также увеличением частоты рецидивирования и метастазирования опухоли. Использование для гемотрансфузии крови, хранившейся >9 дней, ускоряет прогрессирование опухоли (J.P. Cata, H. Wang, 2013). Помимо хирургического гемостаза, существует возможность уменьшить кровопотерю.

В метаанализе, проведенном К. Кег и соавт., при сравнении транексамовой кислоты с плацебо среди онкологических пациентов хирургического профиля было получено статистически значимое снижение необходимости проведения гемотрансфузий на 38%. В другом рандомизированном исследовании установлено, что однократное введение транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг непосредственно перед радикальной циторедуктивной операцией при раке яичника снижает кровопотерю и частоту гемотрансфузий на 14% (E. Lundin, 2014).

Следует отметить, что залогом эффективности является назначение рекомендуемой дозы. Как показало исследование, проведенное С. Cresceneti, при операциях по поводу злокачественных новообразований головы и шеи транексамовая кислота не оказывает статистически значимого клинического эффекта в дозе 10 мг/кг: для этого требуются более высокие дозы.

Циторедуктивная операция в сочетании с интраоперационной интраперитонеальной ХТ ассоциирована с развитием массивного кровотечения. N. Sargent и A. Roy в 2016 г. предложили протокол ведения пациентов при такого рода операциях с включением криопреципитата с транексамовой кислотой для уменьшения кровопотери. Пациенты в исследовании были выделены в две группы: группа 1 – свежемороженая плазма, группа 2 – криопреципитат с транексамовой кислотой. По результатам их исследования, сочетание криопреципитата с транексамовой кислотой, по сравнению с одним лишь криопреципитатом, способствует снижению объема кровопотери и необходимости в гемотрансфузии (18 против 42%).

Таким образом, транексамовая кислота значительно уменьшает объем интраоперационной кровопотери

и потребность в проведении гемотрансфузии, не приводя при этом к тромбоэмболическим осложнениям. Максимальный эффект от применения транексамовой кислоты достигается при ее введении перед началом операции.



Главный внештатный специалист по анестезиологии и интенсивной терапии Департамента здравоохранения Донецкой областной государственной администрации, профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Алексей Николаевич Нестеренко посвятил свой доклад особенностям периоперационной тром-

бопрофилактики и контроля гемостаза при обширных резекциях печени в онкохирургии. Он отметил, что все без исключения злокачественные опухоли способствуют активации свертывания крови. Опухолевые клетки выделяют прокоагулянтные субстраты, активирующие факторы свертывания крови, угнетают синтез протеинов С и S, увеличивают уровень провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли. Проведение гемотрансфузии во время оперативного вмешательства связано с худшим прогнозом и повышает риск рецидива колоректального рака. Доказано, что переливание донорской крови, подвергнувшейся длительному хранению, может способствовать возникновению опухолей. Переливание крови также ассоциировано с развитием гемолитических и негемолитических осложнений. Таким образом, противоречия между необходимостью переливания компонентов крови и его негативными последствиями побуждают к поиску альтернативных методов коррекции при прогнозируемой массивной кровопотере, что особенно актуально в онкохирургии.

Операции на печени в связи с онкологическими заболеваниями отличаются высокой травматичностью. При таких операциях происходит экстремальная активация симпатoadrenalной системы вследствие чрезмерной аферентной болевой импульсации (мобилизация, компрессия, тракция печени), нарушается перфузия спланхической зоны из-за централизации кровообращения и временного наложения турникета на гепатодуоденальную связку. Из вышесказанного следует, что плановые операции на печени в онкологической практике требуют индивидуального подхода к выбору инфузионно-трансфузионной терапии, тромбопрофилактики и анестезиологического пособия.

Сотрудниками Донецкого областного противоопухолевого центра в 2009-2013 гг. были разработаны рекомендации по периоперационной инфузионно-трансфузионной терапии у пациентов, которым проводится резекция печени по поводу первичного или вторичного опухолевого процесса. Рекомендации включают обеспечение нормоволемической гемодилюции, выполнение интраоперационного переливания аутологичной крови и плазмы, профилактическое введение низкомолекулярных гепаринов.

Альтернативным вариантом служит предоперационное резервирование крови пациента с последующим ее переливанием во время операции. При отсутствии противопоказаний и нормальном уровне гемоглобина и эритроцитов за несколько суток до операции осуществляется резервирование собственной крови пациента в объеме 400-1200 мл в 2-3 этапа на фоне восполнения дефицита объема циркулирующей крови сбалансированными полиионными кристаллоидами. Из полученной крови заготавливались эритроцитарная масса и плазма для последующего введения во время операции. Перед индукцией в анестезию пациентам обеспечивалась острая нормоволемическая гемодилюция полиионными кристаллоидами в объеме 15-20 мл/кг массы тела до достижения уровня центрального венозного давления 8-12 см водн. ст., уровня гемоглобина <90 г/л и гематокрита – 30-35%. В качестве анестезиологического пособия использовалась мульти-модальная анальгезия с эпидуральной анестезией. Тромбопрофилактика включала введение профилактической дозы бемипарина за 12 ч до операции, далее – спустя 6-12 ч после операции и 1 раз в сутки на протяжении 10-14 дней до полного восстановления физической активности.

При массивной кровопотере, в том числе у пациентов с высоким риском тромботических осложнений, на первое место выходят мероприятия по обеспечению гемостаза: хирургические методы остановки кровотечения, коррекция гемодилюционной коагулопатии путем ингибирования фибринолиза препаратами транексамовой кислоты. Транексамовая кислота специфически ингибирует активацию пламиногена и его превращение в фибринолизин. Таким образом достигается местное и системное гемостатическое действие при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза, в частности у онкологических пациентов.

Подготовили Екатерина Марушко и Анна Кальченко