

УДК 616.34-005.1-002.1-085:615.243.3

РОЛЬ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Сорокина Е.Ю.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) – это острое или хроническое истечение крови в полость желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при наличии патологических процессов в пищеводе, желудке, тонком или толстом кишечнике. На острые кровотечения из верхних и нижних отделов ЖКТ приходится от 48 до 160 случаев на 100000 взрослых в год, они являются причиной смерти от 10% до 14% этих пациентов [1]. Послеоперационная смертность при ЖКК остается высокой и составляет от 12 до 35%.

Смертность от острого гастродуоденального кровотечения увеличивается с возрастом. У пациентов старше 60 лет отношение шансов (ОШ) возрастает от 1,8 до 3 по сравнению с пациентами в возрасте 45-59 лет, а для возрастной группы >75 лет, ОШ увеличивается от 4,5 до 12. Наличие даже одного сопутствующего заболевания значительно ухудшает прогноз заболевания при ЖКК, например, смертность увеличивается при наличии сердечной недостаточности (ОШ 1,8), злокачественного образования (ОШ 3,8), на фоне приема НПВС (ОШ 2,11) и антикоагулянтов (ОШ 2,12).

К основным причинам кровотечения из верхних отделов ЖКТ (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки) относятся: язвенная болезнь (44%), эзофагит (28%), эрозивный гастрит (26%), эрозивный дуоденит (15%), варикоз (13%), портальная

гипертензия (7%), злокачественные новообразования (5%), синдром Маллори-Вейсса (5%), сосудистая мальформация (3%) [2].

По этиологии ЖКК делятся на варикозные и неварикозные кровотечения. Пациенты с кровотечением, которая обусловлена циррозом печени, составляют особую группу больных. Кровотечение при портальной гипертензии наиболее часто развивается из варикозно расширенных вен пищевода (65-70%), на втором месте – при изолированном расширении вен желудка (10-15%) [3]. Кроме этого, у пациентов с повышенным портальным давлением и варикозными венами пищевода и желудка сохраняется высокий риск повторного кровотечения в течение первых 5 дней после первоначального эпизода.

Желудочно-кишечные кровотечения из верхних отделов ЖКТ относятся к критическим состояниям, которые требуют быстрого и эффективного медицинского лечения [4]. Скорость кровопотери при остром кровотечении составляет более 7% объема циркулирующей крови (ОЦК), при подостром – 5-7% ОЦК за час.

Лечение ЖКК зависит от нескольких факторов: выраженности кровотечения, его причины, локализации кровотечения (верхние или нижние отделы ЖКТ), возраста и общего состояния больного. Поэтому, к основным задачам медицинской помощи при ЖКК относятся: определение источника, оценка активности кровоте-

чения и влияние на его остановку, оценка степени тяжести кровопотери и адекватное ее восполнение, патогенетическое влияние на заболевание, осложнением которого явилось кровотечение.

Основы современной лечебной тактики при ЖКК изложены в рекомендациях международных консенсусов по лечению пациентов с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ (2010) [3], национальных рекомендациях (NICE, 2012, 2015 гг.) которые включают вопросы [6, 7]:

1. Оценкарисков (*Assessment of risks*). Обосновывается оценка тяжести состояния и прогнозирование течения заболевания (использование прогностических систем Rockall Risk scoring system и Blatchford Risk score), что обуславливает существенное улучшение результатов лечения пациентов с ЖКК.

2. Ресuscитацияиначальноелечение (*ResuscitationandinitialManagement*). Интенсивная терапия изначально ориентирована на восполнение кровопотери, предотвращение гиповолемии и геморрагического шока. Инфузионная терапия является одним из наиболее важных аспектов при лечении тяжелых пациентов с кровопотерей. Необходимость обеспечения проходимости дыхательных путей, адекватной вентиляции и циркуляции являются актуальными.

Рекомендации включают вопросы по переливанию крови, тромбоцитов и факторов свертывания при массивной кровопотере в соответствии с локальными протоколами. Обосновано переливание тромбоцитов при уровне тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{литр}$; выставлены показания к трансфузии свежезамороженной плазмы у больных с активным кровотечением или повышением АЧТВ выше, чем в 1,5 раза выше нормы; рекомендации к использованию криопреципитата, если у пациента уровень фибриногена остается менее 1,5 г/л, несмотря на переливание свежезамороженной плазмы; показания по использованию протромбинового концентрата

у пациентов, принимающих варфарин и активным кровотечением; по назначению рекомбинантного фактора VIIa в случае если все другие методы потерпели неудачу.

3. Срокиэндоскопии (*Timing of endoscopy*). Установлены сроки проведения ранней эндоскопии при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ (до 24 часов). Оценка эндоскопической картины с использованием классификации активности кровотечения Forrest J.A.

4. Лечение при неварикозных кровотечениях (*Management of non-variceal bleeding*). Рекомендации включают вопросы методов эндоскопического лечения кровотечений из верхних отделов ЖКТ, проведения повторной эндоскопии для всех пациентов с высоким риском повторного кровотечения, особенно, если при первой эндоскопии имеются сомнения насчет адекватного гемостаза. Рекомендовано назначениевысоких дозингибиторов протонной помпы (болюсно внутривенно 80 мг, поддерживающаяинфузия 8мг/час в течение 72 часов). Выставлены показания к ургентному оперативному лечению у нестабильных пациентов с повторным (продолжающимся) кровотечением после эндоскопического лечения.

5. Лечение больных с кровотечением из варикозных вен (*Management of variceal bleeding*). Включают рекомендации по фармакологическому снижению portalной гипертензии. Согласно рекомендациям NICE (2015) внутривенное введение терлипрессинау пациентов с подозрением на варикозное кровотечение показано до достижения окончательного гемостаза с максимальной продолжительностьюлечения 5 дней (на моментпубликации в 2013 г. введениетерлипрессинабылопоказано для лечениякровотечения изварикознорасширенных венпищеводас максимальной продолжительностьюлечения 72 часа). Рекомендовано профилактическое назначение антибиотиков у больных с предположительно или подтвержденным кровотечением

из варикозных узлов. Рассматриваются вопросы по использованию легирования варикозных узлов у больных с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода: эндоскопическому введению Н-бутил-2-цианоакрилата для пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен желудка.

6. Контроль кровотечения и предотвращение повторного кровотечения (*Control of bleeding and prevention of re-bleeding*). Рассматривает вопросы остановки кровотечения; профилактики повторного кровотечения у больных, принимающих НПВС, аспирин или клопидогрель.

7. Первичная профилактика (*Primary prophylaxis*). Обосновывается необходимость первичной профилактики ЖКК из верхних отделов ЖКТ для ургентных больных в палате интенсивной терапии (назначение ингибиторов протонной помпы или H_2 -рецепторов).

8. Информация и поддержка пациентов и сопровождающих (*Information and support for patients and carers*). Предоставление письменной информации клиническим персоналом пациентам, членам его семьи и опекунам.

В состав рекомендаций NICE CG141 (версия 2012 г.) не входили данные по применению транексамовой кислоты у пациентов с ЖКК из верхних отделов ЖКТ, т.к. на момент публикации не было британского регистрационного удостоверения для данного применения. Рекомендации версии 2014 года «Acute upper gastrointestinal bleeding Evidence Update, August 2014» в раздел «Ресuscитация и начальное лечение» содержат подраздел по целесообразности назначения транексамовой кислоты у пациентов с кровотечением из верхних отделов ЖКТ^[8].

В рекомендациях NICE (2014) отмечено, что Gluud L.L. et al (2012), опубликовавшие данные анализа 7 рандомизированных контролируемых исследований (N=1654) использования транексамовой кислоты по

сравнению с плацебо при лечении пациентов с кровотечением из верхних отделов ЖКТ. Показано, что использование транексамовой кислоты снижает смертность по сравнению с плацебо (41 из 829 по сравнению с 68 из 825 больных; ОИП: 0,61, 95% ДИ 0,42 до 0,89), не влияет на кровотечение или необходимость трансфузии^[9].

Цель обзора. Обосновать эффективность и безопасность использования транексамовой кислоты в комплексе интенсивной терапии при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта для профилактики и лечения осложнений при восполнении острой кровопотери в периоперационном периоде.

Восполнение кровопотери в периоперационном периоде является актуальной проблемой современной хирургии. Кровотечения и переливание препаратов аллогенной крови независимо друг от друга увеличивают частоту осложнений, смертность, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре, расходы на лечение.

Проблемы, касающиеся безопасности переливаемой крови, привели к развitiю целого ряда мер по минимизации кровопотери во время обширной операции.

Европейской ассоциацией анестезиологов в 2013 г. приняты рекомендации по проведению терапии у больных с тяжелым периоперационным кровотечением (*Management of severe perioperative bleeding*). В рекомендациях освещены вопросы оценки состояния коагуляции у пациентов хирургического стационара, предоперационной коррекции анемии, оптимизации макроциркуляции. Обозначены триггерные значения трансфузии (рекомендуется поддерживать целевую концентрацию гемоглобина в пределах 70-90 г/л во время продолжающегося кровотечения у взрослых, 1С). Обоснованы фракция кислорода, мониторинг динамики потери крови, тканевой перфузии и оксигенации во время острого кровотечения. Рекомендованы ре-

ализация национальных систем качества гемобезопасности для всех стран (1C), обоснованы условия интраоперационного сбора крови и реинфузия, управление коагуляцией, коррекция сопутствующих факторов, экстренные оперативные вмешательства для уменьшения кровопотери, приведены алгоритмы в конкретных клинических ситуациях [10].

В рекомендациях (Guidelines 2013) обоснованы мероприятия, уменьшающие затраты на лечение пациентов с периперационным кровотечением.

Во-первых, сюда относятся внедрение алгоритмов переливания и управления свертыванием, основанных на прикроватной тромбоэластографии. Проведение периперационного мониторинга коагуляции с использованием тромбоэластографии для целенаправленной терапии коагулопатии может уменьшить расходы,

связанные с переливанием при транскраниальной хирургии и при трансплантации печени (B).

Использование низкочастотной электрической тромбоэластографии позволяет оперативно, достоверно оценить кинетику тромбообразования от начала до конца операции, выявить нарушения свертываемости до, во время и после проведения оперативного вмешательства на протяжении длительного периода, что позволяет своевременно проводить коррекцию системы гемостаза.

Во-вторых, показано, что аналоги лизина (транексамовая кислота и ϵ -аминокапроновая кислота) уменьшают операционную кровопотерю и потребность в трансфузии, что может быть экономически эффективным при крупных оперативных вмешательствах и травмах (табл. 1).

Рекомендации по использованию транексамовой кислоты при рассмотрении алгоритмов терапии в конкретных клинических случаях из (Guidelines from the European Society of Anaesthesiology, 2013)

Таблица 1.

Вид хирургии	Рекомендации по применению транексамовой кислоты
Сердечно-сосудистая хирургия	до операции АКШ рассмотреть возможность введения ТК или ϵ -аминокапроновой кислоты (1A), рассматривать интраоперационное введение ТК для уменьшения периперационного кровотечения при сердечно-сосудистой хирургии высокого, среднего и низкого риска (1A)
Кровотечения в гинекологии (не связанные с беременностью)	ТК снижает частоту поздних кровотечений после конизации шейки матки (B), ТК уменьшает периперационное кровотечение в гинекологической хирургии рака (C), не рекомендуют использовать ТК при гинекологических операциях по поводу доброкачественных новообразований (например, миомэктомия) (2B)
Акушерские кровотечения	рекомендуется назначение ТК при акушерских кровотечениях для уменьшения кровопотери, продолжительности кровотечения и количества переливаемых единиц крови (1B), назначение ТК должно быть рассмотрено до операции кесарева сечения (2C), назначение ТК показано при родовом кровотечении (2B)

Ортопедическая хирургия и нейрохирургия	рекомендуется внутривенное введение ТК при тотальном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов, при крупных хирургических операциях на позвоночнике (2А), у некоторых пациентов (с предшествующими тромбоэмболическими событиями, при хирургии переломов бедра, при онкологической операции, в возрасте старше 60 лет, у женщин) ТК может способствовать возникновению гиперкоагуляции. В подобных клинических ситуациях предлагается проводить индивидуальный анализ риска и пользы (2А)
Висцеральная и трансплантационная хирургия	антифибринолитическая терапия (АФТ) уменьшает кровопотерю и потребность в гемотрансфузии при трансплантации печени (В), рекомендуется применение АФТ для лечения фибринолиза, а не для рутинной профилактики. «Маргинальные» трансплантаты (например, донорство после смерти сердца) повышают риск фибринолиза после реперфузии (1С), применение АФТ следует рассматривать у пациентов с циррозом печени, подвергающихся операции резекции печени (2С)
Острое кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта	Рекомендуется: проводить лечение острого кровотечения из варикозно расширенных вен силами многопрофильной бригады (1С), немедленное применение вазопрессоров (соматостатин или терлипессин) для уменьшения кровотечения из варикозно расширенных вен и ранняя интервенционная эндоскопия. Лечение антибиотиками должно быть начато при поступлении (1А), транексамовая кислота снижает смертность, но не частоту повторного кровотечения (В), рекомбинантный фактор VIIa должен использоваться только в качестве терапии спасения, он не рекомендуется для рутинного использования (С)
Хирургия в педиатрии	для снижения кровопотери и потребности в гемотрансфузии при кардиохирургических и других хирургических операциях в педиатрии следует использовать периоперационную АФТ (1С),
Пациенты с врожденными нарушениями свертывания крови	для данных пациентов рекомендуется проводить осмотр гематологом перед операцией для планирования обследования и лечения (1С), антифибринолитические препараты должны быть использованы в качестве гемостатического дополнения у пациентов с болезнью Виллебранда. Схемы лечения определены в опубликованных руководствах (2С), АФП должны быть использованы в качестве вспомогательных гемостатических средств при проведении процедур у пациентов с наследственными дефектами тромбоцитов (2С), предлагается использовать АФП в качестве периоперационной дополнительной терапии у пациентов с гемофилией (2С), недостаточно данных, чтобы рекомендовать перипроцедурное введение десмопрессина или АФП у пациентов с легкими редкими нарушениями свертываемости крови (С)

В настоящий момент сформировалась концепция бескровной хирургии, предусматривающая широкое использование кровосберегающих технологий.

Выбор методики кровосбережения определяется целым рядом факторов: состоянием больного, экстренностью ситуации, локализацией операции, ресурсами клиники. В работе Пасечник И.Н., Скобелев Е.И. (2015) подчеркивается, что максимальный эффект кровосбережения может быть достигнут при комбинации различных методов (фармакологических и нефармакологических) [11].

В рекомендациях Европейской ассоциации анестезиологов (2013) при рассмотрении вопросов терапии острог кровотоечения из верхних отделов ЖКТ рассматриваются фармакологические методы кровосберегающих технологий, уменьшающие затраты на лечение у данной категории тяжелых пациентов.

К кровосберегающим технологиям терапии острог кровотоечения из верхних отделов ЖКТ относятся:

1. немедленное применение вазопрессоров (соматостатин или терлипессин) для уменьшения кровотоечения из варикозно расширенных вен,
2. использование транексамовой кислоты при кровотоечениях из верхних отделов ЖКТ.

1. Существует достаточное количество доказательств по эффективному использованию вазопрессоров при лечении желудочно-кишечного кровотоечения из варикозно расширенных вен пищевода. Портальная гипертензия – это частое осложнение хронических заболеваний печени [12]. Она развивается при увеличении сопротивления портального венозного тока и при повышении висцерального притока крови в портальную венозную систему. Как компенсаторный механизм – развивается система венозных коллатералей (в области желудка и пищевода). Варикозно расширенные вены легко разрываются,

что приводит к кровотоечению, что повышает риск смерти.

Снижение давления в системе воротной вены уменьшает вероятность возникновения рецидива кровотоечения и способствует созданию более благоприятных условий для образования тромба в поврежденной вене, является одним из основных направлений консервативного лечения острог кровотоечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Для этой цели используются вазопрессин, соматостатин, октреотид и терлипессин, на фоне приема которых снижается вероятность возникновения рецидива кровотоечения, создаются более благоприятные условия для образования тромба в поврежденной вене [13].

Традиционным лечением первой линии для данных больных с портальной гипертензией, осложненной кровотоечением из варикозно расширенных вен пищевода, считается внутривенное введение терлипессина.

Фармакологическое действие терлипессина проявляется сосудосуживающим эффектом артериол, венул и вен висцеральных органов, что приводит к уменьшению их кровоснабжения, в том числе и к снижению портального кровотока и портального давления. Терлипессин одновременно уменьшает портальную гипертензию и вызывает спазм мышц пищевода с дальнейшим сжиманием варикозно расширенных вен, тем самым контролирует кровотоечение почти у 75-80% пациентов с циррозом печени [14], на 34% снижает смертность у пациентов с кровотоечением. Описанные эффекты связаны в основном с воздействием метаболитов терлипессина на вазопрессиновые рецепторы 1 типа (vasopressin-1 receptors), что расположены в гладких мышцах сосудов при воздействии, на которые происходит сужение сосудов [15].

Остается неясной роль соматостатина и его аналогов в лечении не варикозных ЖКК. May G., D. Musa (2006) был про-

ден обзор баз Medline и Cochrane за период с 1960 по 2006 годы, чтобы установить целесообразность использования терлипрессина у пациентов с неварикозным кровотечением из верхних отделов ЖКТ^[16]. Были найдены и проанализированы 556 работ, анализирующих влияние внутривенного использования терлипрессина при неварикозных кровотечениях, из которых ни одна не ответила на три основных вопроса, а именно:

- улучшение выживания,
- остановка кровотечения,
- предотвращение рецидива кровотечения.

Вывод, *нет никаких доказательств по использованию терлипрессина у пациентов с острым, тяжелым кровотечением из верхних отделов ЖКТ, если они не имеют эндоскопического доказательства наличия варикозных узлов вен пищевода.*

2. С целью кровосбережения достаточно давно используются препараты, ингибирующие фибринолиз: аprotинин, ϵ -аминокапроновая кислота и транексамовая кислота. Антифибринолитические препараты широко используются как эффективные средства для снижения кровопотери, необходимости в переливании крови, а также повторной операции в связи с продолжающимся или повторным кровотечением.

Согласно Европейским рекомендациям, применение препаратов транексамовой кислоты (Гемаксам) имеет уровень рекомендации и доказательности IА, что является самым высоким уровнем доказательности и рекомендаций при кровотечениях любого генеза^[17].

В Кокрановской библиотеке D.A. Hengyetal (2011) опубликован мета-анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований по основным медикаментозным стратегиям по снижению уровня послеоперационных кровотечений – введение антифибринолитических

препаратов у взрослых в плановой хирургии по сравнению с плацебо или друг с другом, проведенных с 1950 по июль 2010 года^[18]. Проведена оценка сравнительных эффектов аprotинина, транексамовой кислоты и ϵ -аминокапроновой кислоты на интраоперационную кровопотерю, потребность в гемотрансфузии, и неблагоприятные события (сосудистые тромбозы, дисфункции почек и смерть).

Мета-анализ показал, что использование АФП снижает объем кровопотери и количество пациентов, которым назначают аллогенные препараты крови. Аprotинин был несколько более эффективен, чем аналоги лизина в снижении кровопотери и необходимости переливания крови. Тем не менее, риск смерти значительно меньше при использовании транексамовой кислоты по сравнению с аprotинином. Сделан вывод, что аналоги лизина являются эффективными в плане снижения кровопотери во время и после операции, они не вызывают серьезных побочных эффектов.

Использование ϵ -аминокапроновой кислоты и транексамовой кислоты основано на их способности обратимо связываться с плазминогеном, тем самым блокируя его связь с фибрином и последующий фибринолиз (рис. 1). Эффективность транексамовой кислоты при этом в 10-100 раз эффективнее чем ϵ -аминокапроновой *invitro* и в 8-10 раз *invivo*^[19].

Повреждение ткани при травме или хирургическом вмешательстве сопровождается высвобождением тканевого плазминогена. Нарушение свертываемости замедляется при гипотермии, ацидозе и других сопутствующих нарушениях. Пациенты с травмами склонны к гипотермии, которая снижает ферментные реакции, изменяет функции тромбоцитов и их количество, стимулирует фибринолиз^[20].

Плазминоген через лизин-связывающие участки (LSB) образует связи со специфическим лизином в молекулах фибрина. Наиболее важным специфическим инги-

битором плазминогена является активатор плазминогена тканевого типа (tPA), который имеет специфическое сходство с фибрином (рис. 1). После травмы tPA высвобождается из клеток эндотелия в стенках сосудов и через лизин-связывающие участки связывается с фибрином, что облегчает фибринолиз на участке сгустка фибрина. Другим активатором плазминогена является урокиназа (uPA), присутствующая в моче в больших концентрациях.

Ингибиторами активатора плазминогена являются PAI-1 (синтезируется в клетках эндотелиоцитов, адипоцитах и

печени), PAI-2 (синтезируется в плазматических моноцитах и макрофагах) и PAI-3 (является идентичным ингибитору протеина C). Ингибитором плазмина является синтезированный в печени антиплазмин.

Транексамовая кислота – этосинтетическое производное лизина, которое относится к ингибиторам фибринолиза [24]. Она способна по конкурентному типу блокировать процесс активации плазминогена и его превращение в фибринолизин (плазмин). Как следствие, фибрин не разрушается.

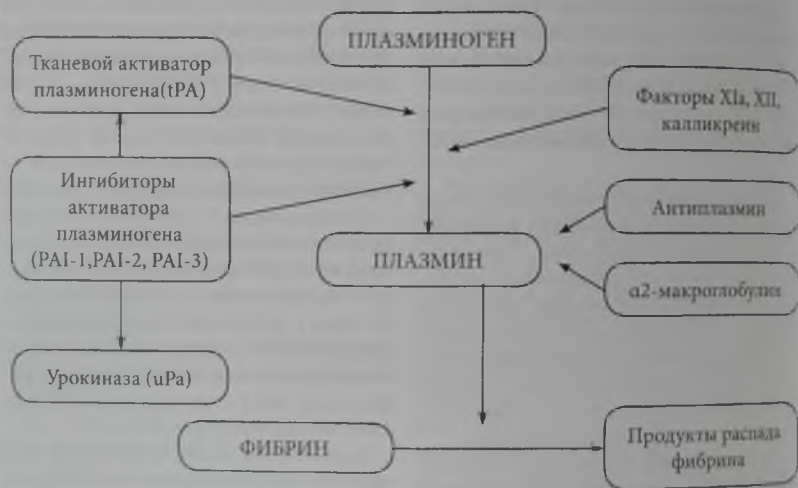


Рис. 1. Схематическое изображение фибринолиза

Транексамовая кислота предупреждает лизис тромба в зоне повреждения сосуда, оказывает системный гемостатический эффект при повышенной фибринолитической активности плазмы. В дополнение к этому транексамовая кислота усиливает синтез коллагена, что способствует сохранению фибринового матрикса и увеличивает прочность тромба. Вместе оба перечисленных эффекта транексамовой

кислоты способствуют стабилизации тромба [23].

Транексамовая кислота оказывает как системное, так и местное гемостатическое действие при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза. Поэтому она показана для применения при кровотечениях или риске их возникновения при усилении как генерализованного, так и местного фибринолиза.

Анализ эффективности использования транексамовой кислоты при интраоперационных кровотечениях в сердечно-сосудистой хирургии, ортопедии, нейрохирургии, отоларингологии, гинекологии, урологии, в сосудистой хирургии и у пациентов с печеночной патологией был опубликован в мета-анализе 129 исследований у 10 488 пациентов за период с 1972 по 2011 гг. [24].

Обосновано, что при операциях на легких, почках, предстательной железе и матке, применение транексамовой кислоты является патофизиологической составляющей, поскольку эти органы содержат повышенное количество активаторов плазминогена. Авторами показано, что избыточная кровоточивость во время и после оперативного вмешательства может быть устранена назначением ингибиторов фибринолиза. Показано, что на фоне применения транексамовой кислоты на 38% снижается количество переливания крови (ОШ 0,62, 95% ДИ от 0,58 до 0,65; $p < 0,001$).

Авторы делают вывод, что в течение многих лет получены убедительные доказательства влияния транексамовой кислоты на снижение переливания крови в хирургии. Поэтому дальнейшие испытания вряд ли добавят новую полезную информацию. Тем не менее, остается до конца не изученным влияние транексамовой кислоты на развитие тромбоэмболических осложнений и летальность, что требует проведения дальнейших исследований.

В работе Napolitano L.M. et al (2013) рассматривается роль тромбоэластографии и тромбоэластометрии как идеального показателя для назначения транексамовой кислоты при травме при состояниях, связанных с гиперфибринолизом [25]. Первоначально при нарушении свертываемости, подтвержденном результатами тромбоэластометрии и тромбоэластографии, необходимо скорректировать гиперфибринолиз, восполнить дефицит факторов свертываемости крови.

Клинически значимый гиперфибринолиз развиваться в 2% до 20% случаев у больных с травмой, частота увеличивается до 53% в подгруппе больных, которым проводилась массивная инфузионная терапия [26]. Развитие гиперфибринолиза у пациентов с кровотечением может развиваться молниеносно, умеренно или поздно, в результате чего вероятность развития смертности увеличивается до 100%, 91%, 73%, соответственно. Имеются работы, демонстрирующие, что назначение транексамовой кислоты сопровождается уменьшением кровопотери и потребностей в переливании компонентов крови при травмах [27].

По данным Crescenti A. et al (2011) интраоперационное лечение низкими дозами транексамовой кислоты является безопасным и эффективным в снижении темпов послеоперационного переливания крови у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию [28].

Анализ исследования Тарабрина О.А. и соавт. (2012) позволил сделать выводы, что использование 5% транексамовой кислоты позволяет снизить периоперационную кровопотерю на 38,6% у больных, перенесших гистерэктомию. Транексамовая кислота угнетает фибринолитическую активность (замедляет скорость рассасывания тромба), но никак не влияет на коагуляционное звено гемостаза [29].

Работа Sethna N.F. et al (2005) показала, что интраоперационное введение транексамовой кислоты значительно снижает потери крови (на 41% по сравнению с плацебо, $p < 0,01$) во время операции на позвоночнике у детей со сколиозом [30].

Препарат транексамовой кислоты является эффективным средством при лечении акушерских кровотечений на фоне предлежания плаценты и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в различные гестационные сроки. Это позволяет пролонгировать беременность и профилактировать репродуктивные потери [31].

В рандомизированном исследовании авторы Lukes A.S. et al (2010) оценили эффективность и безопасность пероральной формы использования транексамовой кислоты для лечения тяжелого менструального кровотечения [32]. Лечение транексамовой кислотой хорошо переносится и улучшает качество жизни у женщин с тяжелыми менструальными кровотечениями, значительно уменьшая кровопотерю.

Таким образом, транексамовая кислота снижает необходимость переливания крови у хирургических больных, позволяет снизить летальность при кровотечениях у травматологических больных без очевидного увеличения тромбоэмболических событий.

Гемаксам (транексамовая кислота) – эффективная технология кровосбережения в хирургии.

С января 2014 г. в Украине широко используется Гемаксам (транексамовая кислота, раствор для инъекций 50 мг/мл по 5 мл в ампулах № 5, №10) – высокоэффективный и безопасный антифибринолитик Компании Nikopharm (Украина) в инновационной упаковке.

Показаниями для применения Гемаксама являются:

- Кровотечение или риск кровотечения при усилении генерализованного фибринолиза (кровотечение во время операций и в послеоперационном периоде, послеродовое кровотечение, кровотечение при беременности, злокачественное новообразование поджелудочной и предстательной желез, гемофилия, геморрагические осложнения при фибринолитической терапии, тромбоцитопеническая пурпура, лейкозы, заболевания печени, предшествующая терапия стрептокиназой). Оперативные вмешательства на мочевом пузыре.
- Кровотечение или риск кровотечения при усилении местного фибринолиза (маточное, носовое, легочное, желудочно-кишечное кровотечения, гематурия, кровотечение после простатэктомии,

конизации шейки матки по поводу карциномы, экстракции зуба у больных с геморрагическим диатезом).

- Хирургические манипуляции при системной воспалительной реакции (сепсис, перитонит, панкреонекроз, тяжелый и средней тяжести гестоз, шок различной этиологии и другие критические состояния).

В клиническом исследовании Гасюк Ю.А. (2014) проведено оперативное лечение декомпенсированной формы хронического тонзиллита у 54 больных в возрасте от 18 до 56 лет [33].

Сравнительный анализ эффективности профилактического назначения этамзилата (в дозе 250 мг за 1 час до операции) и Гемаксама (в дозе 250 мг на 100 мл физ. раствора 30 минут до операции) показал, что на фоне приема Гемаксама уменьшилось количество пациентов с геморрагиями, возникшими интраоперационно. При этом они были менее интенсивными, а потому требовали более короткого времени для обеспечения гемостаза.

На основе полученных результатов, сделаны выводы, что высокая частота возникновения посттонзиллэктомических кровотечений требует профилактики данных состояний. Профилактическое в/в введение препарата Гемаксам за 30 минут перед плановой тонзилэктомией достоверно уменьшает длительность интраоперационного кровотечения и уменьшает риск их возникновения в послеоперационном периоде.

В работе Луценко Н.С. (2015) обосновано, что для терапии послеродовых гипотонических кровотечений необходимо применять не только утеротоники 1 и 2 линии, но и кровоостанавливающие препараты, а именно Гемаксам, который содержит транексамовую кислоту (50 мг/мл) [34].

Существует достаточно доказательств, чтобы включить рекомендации по использованию транексамовой кислоты в лече-

нии не варикозных желудочно-кишечных кровотечений.

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование (HALT-IT Tranexamic acid for the treatment of gastrointestinal bleeding, 2014) стартовало в 2014 г., проведение планируется до 2017 года. Анализ результатов HALT-IT позволит определить влияние транексамовой кислоты на смертность, заболеваемость (развитие повторного кровотечения, нефатальных сосудистых событий), необходимость переливания крови, хирургические вмешательства и состояние здоровья у 8000 взрослых пациентов с острым желудочно-кишечным кровотечением^[35].

В исследовании обоснован подбор дозы транексамовой кислоты у пациентов с острым желудочно-кишечным кровотечением: лечение начинается с нагрузочной дозы (1 г транексамовой кислоты добавляют в 100 мл 0,9% р-ранатрия хлорида, который вводят в течение 10 минут внутривенно). Поддерживающая доза – 3 г транексамовой кислоты вводится внутривенно капельно в течение 24 часов. Данная доза и метод введения ингибируют фибринолиз, является эффективной для крупных пациентов (>100 кг), но и безопасной для пациентов <50 кг^[36, 37, 38].

В Украине в методических рекомендациях «Усовершенствованные алгоритмы диагностики и лечения острого желудочно-кишечного кровотечения» (2012) уже на догоспитальном этапе в качестве первичной медицинской помощи больному с признаками нестабильной гемодинамики, рекомендовано наладить внутривенное введение кристаллоидов через периферический катетер, целесообразно введение транексамовой кислоты^[39].

На госпитальном этапе основными составляющими интенсивной терапии являются – обеспечение адекватного газообмена, остановка кровотечения, восполнение дефицита ОЦК, предупреждение и лечение коагулопатии, лечение органной дис-

функции и профилактика полиорганной недостаточности. Для лечения избыточной кровоточивости рекомендовано использовать транексамовую кислоту (сначала в дозе 1 г за 10 минут в/в, следующая инфузия – 1 г за 6 часов), аprotинин (500 тысяч ЕД в/в капельно в физиологическом растворе).

Павловым А.А. (2012) опубликованы результаты большого проспективного открытого исследования, в котором принимали участие 152 пациента с кровотечением неартериального генеза из верхних отделов ЖКТ^[40]. В 1-ю группу вошли пациенты (n=20), которым при поступлении в стационар применяли транексамовую кислоту в дозе 1000 мг в течение 20 минут внутривенно. Во 2-ю группу вошли пациенты (n=602), которым транексамовая кислота применялась после оперативного лечения: лапаротомия, иссечение язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, селективная проксимальная ваготомия. У пациентов 3-й (контрольной) группы (n=280) выполняли аналогичные оперативные вмешательства без использования транексамовой кислоты. По степени тяжести кровотечения из верхних отделов ЖКТ больные в трех группах распределялись следующим образом: кровотечение легкой степени была у 31%, средней степени – 27%, тяжелой – у 39% от общего количества пациентов.

Показано, что использование транексамовой кислоты для профилактики раннего рецидива кровотечения позволяет уменьшить оперативную активность при остром желудочно-кишечном кровотечении до 3,4% в основной группе по сравнению с 6% в контрольной группе, общую летальность – с 4,7% в контрольной группе до 3,1% в основной группе (p<0,05) и послеоперационную летальность – с 3,8% до 0%.

Таким образом, на сегодня существует достаточно доказательств по эффективному и безопасному использованию транексамовой кислоты в лечении желудочно-кишечных кровотечений. Использование транексамовой кислоты (Ге-

максам, Nikopharm, Украина) при лечении пациентов с острым тяжелым кровотечением из верхних отделов ЖКТ позволяет уменьшить оперативную активность, достоверно снижает летальность.

Ключевые выводы

В настоящий момент сформировалась концепция бескровной хирургии, предусматривающая широкое использование кровосберегающих технологий. При рассмотрении вопросов терапии острого кровотечения из верхних отделов ЖКТ рассматриваются фармакологические методы кровосберегающих технологий, уменьшающие затраты на лечение. К кровосберегающим технологиям относятся немедленное применение вазопрессоров (соматостатин или терлипессин) для уменьшения кровотечения из варикозно расширенных вен и использование транексамовой кислоты при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ. Но нет никаких доказательств по использованию терлипессина у пациентов с острым, тяжелым кровотечением из верхних отделов ЖКТ, если они не имеют эндоскопического доказательства наличия варикозных узлов вен пищевода.

Транексамовая кислота (Гемаксам) – эффективная технология кровосбережения в хирургии. Использование транексамовой кислоты позволяет снизить необходимость переливания крови у хирургических больных, летальность при кровотечениях у травматологических больных без очевидного увеличения тромбоэмболических событий.

Транексамовая кислота (Гемаксам, Nikopharm, Украина) широко используется как эффективное средство для снижения кровопотери, необходимости в переливании крови, а также повторной операции в связи с продолжающимся или повторным кровотечением.

Использование транексамовой кислоты при лечении пациентов с кровотечением из верхних отделов ЖКТ позволяет уменьшить оперативную активность, достоверно снижает летальность.

Ключевые слова

Желудочно-кишечные кровотечения, кровосберегающие технологии, транексамовая кислота (Гемаксам, Nikopharm, Украина)

Литература

1. Estimates of costs of hospital stay for variceal and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United States / Adam V., Barkun A. // Value Health. – 2008. – Vol. 11. – P. 1-3.
2. Management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding / Scottish Intercollegiate Guidelines Network. – 2008. – www.sign.ac.uk.
3. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators / D'Amico G., de Franchis R. // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 599-612.
4. Management of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding / S.Y. Kim, J.J. Hyun, S.W. Jung, S.W. Lee // Clin Endosc. – 2012. – Vol. 45, N 3. – P. 220-223.
5. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding / A.N. Barkun, M. Bardou, E.J. Kuipers, J. Sung, R.H. Hunt, M. Martel, P. Sinclair // Ann Intern Med. – 2010. – Vol. 152. – P. 101-113.
6. Acute upper gastrointestinal bleeding: management / London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2012 Jun. 23 p. (Clinical guideline; N 141).
7. Acute upper gastrointestinal bleeding pathway // Copyright © NICE 2015. – 12 p. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/acute-upper-gastrointestinal-bleeding>
8. Acute upper gastrointestinal bleeding Evidence Update August 2014 / A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 141 'Acute upper gastrointestinal bleeding: management' (2012) // Evidence Update 63. – 16 p.
9. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding / L.L. Gluud, S.L. Klingenberg, E.

- Langholz // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – Issue 1: CD006640.
10. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology / S.A. Kozek-Langenecker, A. Afshari, P. Albaladejo, C.A.A. Santullano, E.DeRobertis, D.C. Filipescu, D. Fries, K. Go'rlinger, T Haas, G. Imberger, M. Jacob, M. Lance', I Llau, S. Mallett, J. Meier, N. Rahe-Meyer, C.M. Samama, A. Smith, C. Solomon, P. Van der Linden, A.J. Wikkelsø, P. Wouters, P. Wyffels // Eur J Anaesthesiol. – 2013. – Vol. 30. – P. 270-282.
11. Пасечник И.Н. Кровосберегающие технологии в хирургии: новые возможности / И.Н. Пасечник, Е.И. Скобелев // Эффективная фармакотерапия. Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 1 (12). – С. 36-40.
12. Малаева Е.Г., Силивончик Н.Н. Портальная гипертензивная гастропатия // ARSMEDICA. – 2009. – № 6 (16). – С. 87-97.
13. Treatment of acute variceal bleeding / F. Bendtsen, A. Krag, S. Moller // Digestive and Liver Disease. – 2008. – Vol. 40. – P. 328-336.
14. Pharmacology, clinical efficacy and safety of terlipressin in esophageal varices bleeding, septic shock and hepatorenal syndrome / F.H. Saner, A. Canbay, G. Gerken, C.EBroelsch // Gastroenterology&Hepatology. – 2007. – Vol. 1, N 2. – P. 207-217.
15. Efficacy and safety of terlipressin in cirrhotic patients with variceal bleeding or hepatorenal syndrome / A.Krag, T.Borup, S.Moller, F. Bendtsen // AdvTher. – 2008. – Vol. 25, N 11. – P. 1105-40.
16. The use of intravenous terlipressin in non-variceal upper GI bleeds / G. May, D. Musa // Emerg Med J. – 2006. – Vol. 23, N 5. – P. 400-401.
17. Обзор руководства Европейского общества анестезиологов «Интенсивная терапия тяжелого периперационного кровотечения, 2013» / Перевод с англ.
- Йовенко И.А. // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2014. – №5. – С. 47-55.
18. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion / D.A. Henry, P.A. Carless, A.J. Moxey, D. O'Connell, B.J., Stokes, D.A. Fergusson, K. Ker // Cochrane Database Syst Rev 2011;1:CD001886. Medline.
19. Woodman R.C. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass / R.C. Woodman, L.A. Harker // Blood. – 1990. – Vol. 76, N 9. – P. 1680-1697.
20. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders / Lilian Tengborn // Treatment of Hemophilia. – 2012. – N 42. – С. 1-14.
21. Массивная кровопотеря при оперативном вмешательстве / S. Kozek-Langenecker // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008. – № 9.
22. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid / Marc Hoylaerts, Henri Roger Lijnen, Désiré Collen // Biochimicaet Biophysica Acta (BBA). – 1981. – Vol. 673. – P. 75-85.
23. Транексамовая кислота и особенности ее применения при тяжелых менструальных кровотечениях / А.В. Савустьяненко // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 20-22.
24. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis / Ker K., Edward P., Perel P. PerelP., ShakurH., RobertsI. BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. 3054.
25. Tranexamic acid in trauma: How should we use it? / Napolitano L.M., Cohen M.J., Cotton B.A., Schreiber M.A., Moore E.E. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2013. – Vol. 74, N 6. – P. 1515-1586.
26. Hyperfibrinolysis at admission is an common but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration / B.A. Cotton, J.A. Harvin

- Koustousou, K.M. Minei, Z.A. Radwan, H. Schöch // *The Journal of trauma and acute care surgery*. – 2012. – 73(2). – P. 365-370.
27. The use of tranexamic acid for trauma patients? / Weber B.J., Kjelland C.B. // *CJEM*. – 2012. – Vol. 14, N 1. – P. 53-56.
 28. Intraoperative use of tranexamic acid to reduce transfusion rate in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: double blind, randomised, placebo controlled trial / Crescenti A., Borghi G., Bignami E., Bertarelli G., Landoni G., Casiraghi G.M., Briganti A., Montorsi F., Rigatti P., Zangrillo A. // *BMJ*. – 2011. – Vol. 343. – P. 5701.
 29. Диагностика, профилактика и комплексная коррекция активации фибринолитического компонента системы гемостаза у больных миомой матки / Тарабрин О.А., Галич С.Р., Гавриченко Д.Г., Мазуренко А.И., Кирпичникова Е.П., Салех Е.Н., Лёшенко И.А. // *Медицина неотложных состояний*. – 2012. – № 7-8 (46-47).
 30. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery / Sethna N.F., Zurakowski D., Brustowicz R.M., Bacsik J., Sullivan L.J., Shapiro F. // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 102, N 4. – P. 727-732.
 31. Опыт применения транексамовой кислоты при некоторых видах акушерских кровотечений / С.И. Жук, С.Б. Чечуга, Т.В. Пехньо, Н.В. Пехньо // *Жіночий лікар*. – 2008. – № 6. – С. 22-25.
 32. Tranexamic Acid Treatment for Heavy Menstrual Bleeding: A Randomized Controlled Trial / Lukes A.S., Moor K.A., Muse K.N., Gersten J.K., Hecht B.R., Edlund M., Richter H.E., Eder S.E., Attia G.R., Patrick D.L., Rubin A., Shangold G.A. // *Obstetrics & Gynecology*. – 2010. – Vol. 116, N 4. – P. 865-875.
 33. Опыт применения препарата Гемаксама для профилактики тонзиллоэктомических кровотечений / Гасюк Ю.А. // *Острые и неотложные состояния в практике врача*. – 2014. – №5. – С. 56-59.
 34. Эффективность использования управляемой баллонной тампонады матки как метода остановки послеродового гипотонического кровотечения / Пушенко Н.С. // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2015. – №1. – С. 53-58.
 35. HALT-IT – tranexamic acid for the treatment of gastrointestinal bleeding: study protocol for a randomised controlled trial / I. Roberts, T. Coats, P. Edwards, I. Gilmore, V. Jairath, K. Ker, D. Manno, H. Shakur, S. Stanworth, A. Veitch // *Trials*. – 2014. – Vol. 15:450.
 36. The dose-response relationship of tranexamic acid / Horrow J.C., Van Riper D.F., Strong M.D., Grunewald K.E., Parmet J.L. // *Anesthesiology*. – 1995. – Vol. 82. – P. 383-392.
 37. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion / Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J., O'Connell D., Stokes B.J., Fergusson D.A., Ker K. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2011. – Vol. 3. – CD001886.
 38. 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.
 39. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострої шлунково-кишкової кровотечі: методичні рекомендації // Фомін П.Д., Березницький Я.С., Бойко В.В., Велигоцький М.М., Гапонов В.В., Запороженко Б.С., Клігуненко О.М., Кондратенко П.Г., Ліщишина О.М., Матвійчук Б.О., Нікішаєв В.І., Новицька-Усенко Л.В., Рачкевич С.Л., Русін В.І. – Київ, 2012. – 108 с.
 40. Павлов О.О. Застосування транексамової кислоти при шлунково-кишкових кровотечениях: // О.О. Павлов // *Український журнал хірургії*. – 2012. – №4 (19) – С. 52-56.