

## Использование препарата транексам у больных в ходе операций на желчных путях

П.Ф.Гюльмамедов

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького,  
кафедра общей хирургии и хирургических болезней стоматологического факультета  
Донецк, Украина

Автор проводит анализ в группе больных, оперированных на желчных путях, которым транексам вводился с терапевтической целью. На фоне введения данного препарата практически сразу же проявлялись его клинические эффекты: прекращалось диффузное кровотечение из мелких сосудов, значительно сокращалось время, затрачиваемое на гемостаз. В послеоперационном периоде при использовании транексама отмечалось уменьшение объема кровопотери по дренажам: стабилизация системы гемокоагуляции во время операции сопровождалась адекватными условиями для гемостаза в операционной ране и сокращением времени, затраченного на окончательный гемостаз. Клиническими критериями адекватности проводимой терапии автор считает: интраоперационно – уменьшение кровоточивости в операционной ране; в послеоперационном периоде – уменьшение кровопотери по дренажам. Лабораторным критерием служила нормализация показателей фибринолитической активности крови. Анализ динамики исследуемых показателей продемонстрировал, что использование транексама во время операций не приводило к развитию значимой гиперкоагуляции. Несомненным преимуществом препарата является безопасность его применения, а его использование в периоперационном периоде не увеличивает числа тромботических осложнений и летальных исходов.

**Ключевые слова:** желчные протоки, операция, кровотечение, транексам.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время непрерывно возрастает число больных, оперированных на желчных путях, в том числе и лапароскопических хо-

лецистэктомий (ЛХЭ), что неизбежно ведет к росту числа больных с ятрогенными повреждениями желчевыводящих путей (ЖВП), что, в свою очередь, приводит к росту числа больных с желчными свищами, стриктурами холедоха, желчными перитонитами. Операции на ЖВП являются одними из наиболее сложных в абдоминальной хирургии. Наибольшая сложность выполнения реконструктивно-восстановительных операций (РВО) на ЖВП заключается именно в выраженном спаечном процессе в верхних правых отделах брюшной полости. Кроме того, у больных с механической желтухой зачастую отмечается выраженная кровоточивость тканей вследствие дефицита К-зависимых факторов свертывания крови [1, 3, 4].

Кровоточивость тканей, возникающая при разведении, порой достигает значительных показателей, что сильно затрудняет работу хирурга, делая диссекцию тканей порой невозможной, кроме того, значительно возрастает риск повреждения элементов гепатодуоденальной связки [2-6].

Хирургическое вмешательство связано с потенциальной опасностью развития геморрагических и тромботических осложнений во время операции и послеоперационном периоде, способных усугублять течение основного заболевания. При повреждении тканей и сосудов в кровотоки поступают вещества, активирующие фибринолиз: плазменный, сосудистый и тканевой активаторы плазминогена, тканевые лизокиназы, протеолитические ферменты [8, 9]. Поэтому представляется целесообразным у больных с высокими показателями фибринолитической активности крови (ФА), особенно в сочетании с повышенной кровоточивостью в операционной ране, применение средств, стабилизирующих ФА. Активация фибринолиза может осуществляться через плазменный про-активатор или непосредственно гуморальными

механизмами, среди которых различают XII-калликреиновый путь; калликреинзависимый без участия фактора XII; калликреиннезависимый путь; либо тканевыми (клеточными) активаторами.

С целью блокады фибринолиза в ходе оперативного вмешательства используют эpsilon-аминокапроновую кислоту (ЭАК) и ингибиторы протеаз (гордокс, трасилол, контрикал), которые ингибируют плазмин и калликреинкининовую систему. Однако трасилол и его аналоги имеют наибольшую специфичность в отношении сериновых протеаз и ингибируют трипсин, плазмин, калликреин, эластазу, урокиназу и тромбин [5]. В отличие от перечисленных выше препаратов, транексам является эффективным средством профилактики чрезмерной активации системы фибринолиза. Транексамовая (транс-4-(аминометил)-циклогексанкарбоновая) кислота — синтетическая аминокислота с молекулярной массой 157 дальтон (Да). По химической структуре транексамовая и  $\epsilon$ -аминокапроновая кислоты являются аналогами лизина — аминокислоты, которая входит в состав полипептидной цепи фибрина. Плазминоген обладает свойствами фиксироваться на лизине и его аналогах. Структуры, ответственные за это взаимодействие, получили название «лизинсвязывающих участков» («*lisin binding sites*»). Плазминоген имеет большое количество этих участков с различной чувствительностью (родством, аффинностью), более выраженной по отношению к ТК и менее выраженной по отношению к ЭАК [6]. Главный механизм действия обеих кислот заключается в их способности препятствовать связыванию фрагментов лизина и предупреждению соединения плазминогена и тканевого активатора плазминогена (ТАП) с фибрином. Вещества, близкие по химической структуре к лизину, способны связываться с плазминогеном, блокируя его взаимодействие с фибрином. Преимущество гемостатического эффекта ТК по сравнению с ЭАК скорее всего объясняется пространственной конфигурацией (трансизомерия) молекулы, то есть изолированностью  $\epsilon$ -аминогруппы от нейтрализующего ее карбоксил-группы [9].

Целью исследования было изучение клинической целесообразности профилактического и терапевтического использования ингибитора фибринолиза транексама у пациентов с патологией желчевыводящих путей во время оперативного вмешательства в раннем послеоперационном периоде.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования стали 46 больных, оперированных на желчных путях за период с 2005 по 2012 г. в нашей клинике. Транексам был назначен 26 больным в возрасте от 32 до 78 лет, из них мужчин — 9, женщин — 17. Контрольную группу составили 20 больных той же возрастной категории, которым препарат не вводился, из них мужчин — 6, женщин — 14.

По структуре патологии ЖВП пациенты распределились следующим образом: стриктура гепатикохоледоха — 3 пациента; ятрогенная травма гепатикохоледоха (ранение стенки) — 12; наружный желчный свищ — 6; перевязка или клипирование гепатикохоледоха — 14; опухоль Клатскина — 4; иноперабельная опухоль головки поджелудочной железы — 7.

По структуре выполненных операций больные распределились следующим образом: гепатикоюноанастомоз на выключенной по Ру петле тонкой кишки — 35 пациентов; бигепатикоюноанастомоз на выключенной по Ру петле тонкой кишки с чрезпеченочным и чрезкишечным дренированием — 3; бигепатикоюноанастомоз на выключенной по Ру петле тонкой кишки + холедохостомия по Вишневному — 8 больных.

Предоперационное состояние всех больных, включенных в исследуемые группы, оценивалось как тяжелое вследствие основного заболевания, компенсированное по витальным функциям и соответствующее II-III классу физического состояния пациентов по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). В исследуемую группу отбирались больные без тяжелой сопутствующей патологии, без заболеваний системы крови или кроветворных органов в анамнезе, не получающие антикоагулянтную и (по показаниям) дезагрегантную терапию в предоперационном периоде.

Для стандартизации влияния на систему гемостаза интраоперационной инфузионной терапии ее проводили однотипно всем пациентам — изотонический (0,9%) раствор хлорида натрия. Коллоидные растворы и компоненты крови у исследуемых больных не использовались. Из исследования исключались больные, у которых интраоперационная кровопотеря превышала 10%, нуждающиеся в переливании коллоидных растворов и (или) препаратов крови. Применяемая нами методика, направленная на стабилизацию фибринолитических процессов, состояла в следующем:

- у пациентов с высоким риском развития фибринолитического кровотечения (ряда) — 15 больных: введение транексама начиналось пре-

вентивно, за 30-40 мин. до начала оперативного вмешательства, в дозе 10-15 мг/кг массы тела путем внутривенной инфузии в изотоническом растворе хлорида натрия;

- в случаях, когда высокие показатели ФА крови из яремной и периферических вен сочетались с повышенной кровоточивостью тканей, продолжительным диффузным кровотечением из мелких сосудов, техническими трудностями при проведении гемостаза (13 больных). Транексам применялся интраоперационно в дозе 15 мг/кг;

- суммарная доза, вводимая во время операции, зависела от клинической ситуации и составляла 1,5-2,0 г;

- в раннем послеоперационном периоде и 1-е сутки после операции при обильном промокании повязки на ране, большом количестве геморрагического отделяемого по дренажам из подпеченочного пространства препарат вводился в дозе 15 мг/кг. При необходимости препарат вводился повторно через 7-8 ч.

- при наличии клинических и лабораторных признаков гипокоагуляции введение транексама дополнялось внутривенной инфузией свежезамороженной плазмы в качестве донатора факторов свертывания крови.

На 2-е, 3-и сут. после операции при снижении ФА на фоне лабораторных признаков гиперкоагуляции, препарат не вводился. Противопоказаниями к применению транексама мы считали угнетение фибринолиза по данным лабораторных исследований. Для оценки влияния препарата на показатели системы гемостаза проводилось исследование биохимической коагулограммы крови. Кровь из периферических вен брали на следующих этапах: 1) исходно — после вводного наркоза, 2) до введения транексама, 3) через 30 мин. после введения транексама, 4) на следующие сутки после операции.

Исследование коагуляционного гемостаза проводилось по стандартным тестам: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПИ), тромбиновое время (ТВ), содержание фибриногена (Фг), активность антитромбина III (АТ-III), XIIa-зависимый фибринолиз, спонтанный эуглобулиновый лизис (СЭЛ). Данные обрабатывались с помощью Windows-приложения Excel 2007 и пакета программ прикладного статистического анализа Statistica 8.0. Статистический анализ данных включал методы описательной статистики. Для оценки достоверности различий между выборками использовался t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, при травматизации тканей одновременно с тромбопластиновыми субстанциями в кровоток поступают тканевые активаторы фибринолиза. Местное выделение тканевых активаторов сопровождается развитием локального фибринолиза в области операционного поля и клинически проявляется диффузной кровоточивостью всей поверхности операционной раны.

На фоне применения транексама наблюдалось достоверное снижение фибринолитической активности крови по данным XIIa-зависимого фибринолиза и спонтанного эуглобулинового лизиса, по сравнению с контрольной группой.

Следует отметить, что даже в тех случаях, когда отмечалась повышенная кровоточивость операционной раны, мы не наблюдали выраженных изменений активности систем свертывания и противосвертывания крови в системном кровотоке.

Адекватной реакцией фибринолитической системы на агрессию является местная активация плазмина, которая следует за свертыванием и благодаря которой ликвидируются тканевые и внутрисосудистые отложения фибрина, выполнившие свою физиологическую функцию. Системная активация фибринолиза — это, как правило, проявление чрезмерной постагрессивной реакции. Таким образом, можно предполагать, что гемостатические эффекты препарата реализовались непосредственно в зоне повреждения сосудов. Использование транексама сопровождалось снижением кровоточивости операционной раны. Длительность этапа хирургического гемостаза у больных основной группы составила  $11,7 \pm 3,4$  мин., что было достоверно меньше времени гемостаза в контрольной группе —  $18,1 \pm 3,1$  мин. ( $p = 0,034$ ). У большинства пациентов этой группы продолжительность этапа окончательного гемостаза не превышала 20 мин.

В группе больных, которым транексам вводился с терапевтической целью, практически сразу же проявлялись его клинические эффекты: прекращалось диффузное кровотечение из мелких сосудов, значительно сокращалось время, затрачиваемое на гемостаз. Объем операционной кровопотери в группе больных, которым осуществлялось введение препарата, составил  $371 \pm 58$  мл, в контрольной группе —  $489 \pm 51$  мл ( $p = 0,045$ ). В послеоперационном периоде при использовании транексама отмечалось

ТАБЛИЦА 1

## Динамика показателей коагулограммы в основной и контрольной группах (M±m)

Этап операции	АПТВ, с	ПИ, %	ТВ, с	Фг, г/л	АТ-III, %	ХПа-ЗЛ, с	СЭЛ, мин
референтные значения	18 – 23	80 – 100	14 – 17	2 – 4	85 – 115	240 – 600	18 – 240
профилактическое применение транексама (n=26)							
1	21,2±1,5	98,3±4,9	17,2±2,4	2,65±0,61	121,4±9,1	327±21,6	162,6±19,1
2	21,5±1,7	94,4±6,7	17,4±2,9	2,53±0,52	103,8±8,5	266±27,0	112,5±13,4
3	21,9±1,3	89,5±5,3	17,6±1,8	2,68±0,39	119,0±12,1	419±27,9*	133,1±12,2*
4	19,7±1,9	102,0±6,9	14,2±1,4	3,28±0,47*	126,5±12,5	450±24,4*	185,1±23,6*
терапевтическое применение транексама (n=20)							
1	21,4±1,6	97,1±4,2	17,2±2,2	2,59±0,67	117,4±10,3	316±21,6	148,7±19,1
2	21,5±1,7	90,7±5,9	17,5±2,3	2,51±0,48	103,8±18,5	219±27,0	109,2±13,4
3	22,6±2,4	86,3±7,7	17,7±3,1	2,69±0,51	119,0±22,1	364±27,9*	169,6±12,2*
4	19,1±2,1	107,0±8,9	14,0±1,9	3,37±0,48	126,5±13,3	489±24,7*	217,8±23,6*
контрольная группа (n=20)							
1	21,7±2,4	99,7±6,0	17,6±1,8	2,68±0,71	121,5±12,0	320±12,1	139,2±15,3
2	20,6±2,4	104,3±8,7	17,8±2,1	2,75±0,64	113,0±14,2	280±14,5	97,2±17,6
3	22,3±2,8	97,0±9,2	18,4±1,3	2,85±0,57	106,7± 9,7	383±14,9	152,3±22,3
4	22,5±3,5	111,2±6,1	15,4±1,6	3,67±0,41	131,5±14,9	556±25,7	275,1±27,8

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

уменьшение объема кровопотери по дренажам: у больных основной группы он составил  $267 \pm 23$  мл в сут., в контрольной –  $340 \pm 28$  мл в сут. ( $p = 0,048$ ).

Таким образом, стабилизация системы гемокоагуляции во время операции сопровождалась адекватными условиями для гемостаза в операционной ране и сокращением времени, затраченного на окончательный гемостаз. Клиническими критериями адекватности проводимой терапии мы считали: интраоперационно – уменьшение кровотоочивости в операционной ране; в послеоперационном периоде – уменьшение кровопотери по дренажам. Лабораторным критерием служила нормализация показателей фибринолитической активности крови (плазмы). Анализ динамики исследуемых показателей продемонстрировал, что использование транексама во время операций не приводило к развитию значимой гиперкоагуляции (табл. 1).

Наблюдаемые умеренные изменения показателей биохимической коагулограммы не выходили за пределы «стресс-нормы» и не имели статистически достоверных различий с контрольной группой. Кроме этого, в группе больных, получавших транексам, повышение уровня фибриногена и степень угнетения фибринолиза в послеоперационном периоде были менее выражены. Это, вероятно, было связано с противовоспалительными эффектами препарата, уменьшением активации про-

воспалительных биохимических каскадов и снижением образования белков острой фазы, к которым относится и ингибитор активатора плазминогена 1 типа (РАІ-1) [4]. Несомненным преимуществом препарата является безопасность его применения. Многочисленными исследованиями установлено, что его использование в периоперативном периоде не увеличивает числа тромботических осложнений и летальных исходов [9]. В своем исследовании мы не наблюдали ни одного случая развития осложнений, связанных с использованием транексама.

## ВЫВОДЫ

- У хирургических пациентов с высоким риском развития фибринолитического кровотечения (механическая желтуха) использование препарата транексам существенно снизило риск операционной кровопотери.

- На фоне уже развившегося диффузного кровотечения из мелких сосудов быстро и отчетливо проявлялись клинические эффекты препарата: снижалась кровотоочивость тканей в проекции гепатодуоденальной связки, сокращалось время, затрачиваемое на гемостаз.

- Введение транексама может быть рекомендовано при выполнении операций на желчных путях, особенно это касается больных с желтухой и при выполнении повторных операций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Караголян С.Р. Рубцовые стриктуры желчных протоков. — М.: Медицина, 1992. — 240 с.
2. Маврин М.И., Маврин В.М. Ошибки и осложнения при операциях на желчных путях / Учебное пособие. — Казань, 1994. — 27 с.
3. Милонов О.Б., Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии. — М.: Медицина, 1990. — 560 с.
4. Тоскин К.Д., Старосек В.Н., Гринческу А.Е. Варианты дренирования при реконструктивных и восстановительных операциях по поводу высоких стриктур и травм желчных путей // Хирургия. — 1990. — №10. — С. 75-78.
5. Шалимов А.А., Доманский Б.В., Клименко Г.А., Шалимов С.А. Хирургия печени и желчных протоков. — Киев.: Здоров'я, 1985. — 408 с.
6. Longmire W.P. The diverse causes of biliary obstruction and their remedies // Curr. Probl. Surg. — 1997. — Vol. 14. — №7. — P. 1-59.
7. Salembier Y. Surgical problems in primary sclerosing cholangitis // Intern. Surg. — 2007. — Vol. 62. — №6. — P. 328-331.
8. Saypol G., Kurian K. A technique of repair stricture of the bile duct // Surg., Gynecol. Obstet. — 1999. — Vol. 128. — №5. — P. 1070.
9. Smith R. Transluminal T-tube Drainage in pancreatobiliary surgery. A wagout of difficulty // Lancet. — 2005. — №2. — P. 1063.

**П.Ф. Гюльмамедов. Застосування препарату транексам у хворих при операціях на жовчних шляхах. Донецьк, Україна.**

**Ключові слова:** жовчні протоки, операція, кровотеча, транексам.

Автор проводить аналіз групи хворих, яким виконана операція на жовчних шляхах та застосовується транексам як терапевтичний засіб. Клінічний результат — припинення дифузної кровотечі з дрібних судин — спостерігався одразу після введення транексаму. Значно скорочувався час на ви-

конання гемостазу. У післяопераційному періоді у цих хворих реєструвалось зменшення об'єму виділення крові по дренажам. Клінічними критеріями адекватності терапії транексамом автор вважає: інтраопераційно — зменшення кровотоковості в операційній рані; у післяопераційному періоді — зменшення крововтрати по дренажам. Лабораторним критерієм є нормалізація фібринолітичної активності крові. Аналіз динаміки досліджених показників довів відсутність розвитку значимої гіперкоагуляції при застосуванні транексаму. До переваг препарату слід віднести безпеку його застосування та відсутність тромботичних ускладнень.

**P.F.Gulmamedov. The using of tranexam for patients, who were operated in biliary tract. Donetsk, Ukraine.**

**Key words:** biliary tract, surgery, bleeding, tranexam.

The author makes the analysis in the group of patients, who were operated on biliary tract and who were treated by tranexam. The clinic results were identified immediately: diffuse bleeding from small vessels and the time for haemostasis were reduced. In the post-operative period the using of tranexam gives the reducing of blood loss volume by drainage, the stabilization of hemocoagulation system during the operation was accompanied by necessary conditions for haemostasis in operated wound and decrease of time for final haemostasis. Author considers that the clinic standards of adequate therapy are the next: intraoperatively — the decrease of bleeding in operated wound, in the post-operative period — the decrease of bleeding in drainage. The laboratory standards included normalization of rate of fibrinolytic blood activity. Tranexam during the operation has not resulted to significant hemocoagulation. The advantage of tranexam is safety of its application, especially its using in perioperative period does not increase thrombotic complications and deaths.

Надійшла до редакції 19.07.2012 р.