

# ОБОСНОВАННОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРЛИПРЕССИНА (РЕМЕСТИПА) В ТЕРАПИИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ (РАКА ЯИЧНИКОВ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ)

**В.В. Баринов, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Е.В. Калиничева**

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*В статье представлен опыт применения Терлипрессина (Реместипа) с целью профилактики кровотечений при хирургических вмешательствах в онкогинекологии.*

**Ключевые слова:** Терлипрессин, кровотечение, рак яичников, рак шейки матки

## VALIDITY OF THE USE OF TERLIPRESSIN (REMESTYP) IN THE THERAPY FOR BLEEDING IN SURGERY FOR GYNECOLOGIC CANCER (OVARIAN CANCER AND CERVICAL CANCER)

**V.V. Barinov, K.I. Zhordania, Yu.G. Payanidi, E.V. Kalinicheva**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Scientific Cancer Research Center»  
of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The article presents the experience with the use of Terlipressin (Remestyp) for the prevention of bleeding in surgical procedures for gynecologic cancer.*

**Key words:** Terlipressin, bleeding, ovarian cancer, cervical cancer.

### Риски кровотечений при хирургическом лечении опухолей репродуктивной системы

Оперативному вмешательству при онкогинекологической патологии в настоящее время придается первостепенное значение и как самостоятельному методу, и как важнейшему этапу в комплексе лечебных мероприятий. Лапаротомия позволяет произвести тщательную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, установить морфологический диагноз и уточнить степень дифференцировки опухоли [4]. Особенно это важно при таких нозологиях, как рак яичников и рак шейки матки [4, 8]. И это не случайно, поскольку хирургические вмешательства при этих заболеваниях имеют агрессивный характер и сопровождаются большой кровопотерей.

При злокачественных опухолях яичников операцией выбора считается экстирпация матки

с придатками, удаление большого сальника [3, 4, 5]. У основной массы больных, поступающих в онкологические стационары (70–80%), диагностируются запущенные стадии процесса, поэтому в последние два десятилетия объем оперативного вмешательства значительно расширился, и предпочтения отдаются циторедуктивным операциям с максимальным удалением всех пораженных опухолью тканей, резекцией вовлеченных в процесс кишок, аппендэктомией, спленэктомией, а также забрюшинной лимфаденэктомией. Что касается ранних стадий, то объем традиционного хирургического вмешательства рекомендуется дополнять забрюшинной лимфаденэктомией.

Наиболее распространенной и часто применяемой во всем мире операцией для лечения инвазивного рака шейки матки IB–IIA стадий является расширенная экстирпация матки с придатками или без придатков. Наиболее частое осложнение

при этой операции — ранение мочевого пузыря, мочеточников и крупных сосудов [5], что требует адекватных своевременных мероприятий, включая минимизацию объема кровопотери и осложнений, связанных с выраженными изменениями объема циркулирующей крови.

### Особенности кровотечений у онкологических больных

Многолетний опыт по оценке прогноза и перспектив терапии послеоперационных осложнений, сопровождающихся кровотечением, позволил сделать вывод о том, что к категории массивных интраоперационных кровотечений относят кровопотери с превышением 50% объема циркулирующей крови [1, 2]. Дополнительным фактором, приводящим к усилению кровопотери, относят высокую интенсивность кровотечений на фоне дисрегуляции функциональных систем организма у больных злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы. Кроме того, дополнительная травма тканей при расширенных оперативных вмешательствах по поводу злокачественных новообразований, сопровождающаяся скрытой массивной экстравазацией жидкости в интерстиций тканей, способна провоцировать глубокую персистирующую гиповолемию, расстройства микроциркуляции и в большей степени усугублять течение ДВС-синдрома [9, 1].

Существует ряд клинических факторов, определяющих терапевтические возможности применения лекарственных средств, обладающих гемостатическим эффектом, при возникновении кровотечений на фоне комплексного хирургического лечения опухолей репродуктивной системы. Это обусловлено особенностями клинических и патогенетических факторов заболевания, специфичным течением онкологического процесса, системным воздействием опухолевых очагов на функциональное состояние органов и систем больного при локализациях опухоли в области брюшинного пространства, срывом компенсаторных механизмов регуляции вегетативных функций, в том числе сосудистого тонуса, механизмов коагуляции крови.

В связи с этим стабилизация гемодинамики при кровотечениях у оперированных больных по поводу рака яичников или шейки матки — один из ключевых факторов компенсации генерализованных расстройств, спровоцированных быстрым и массивным падением объема крови.

### Основные критерии выбора препарата для остановки кровотечений при хирургических вмешательствах в онкологии

Наиболее значимыми в онкологической практике состояниями, которые в значительной степени определяют выбор препаратов, обладающих гемостатическим эффектом для контроля кровотечений во время хирургических вмешательств, являются выраженные гемодинамические расстройства с формированием неблагоприятного профиля регуляции сосудистого тонуса. Помимо этого, вследствие массивной кровопотери, а также токсичного эффекта химиотерапии развивается синдром хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания, устойчивая или рефрактерная системная гиповолемика, значительная функциональная недостаточность органов, обеспечивающих финальные этапы метаболизма в организме на фоне гемодинамической дестабилизации.

В связи с этим идет поиск терапевтических средств, позволяющих минимизировать кровопотерю за счет оптимальных свойств сосудистого гемостаза без влияния на физиологическую активность компонентов свертывающей системы крови, уменьшить выраженность и последствия гиповолемического стресса, положительно влияя на состояние органов экскреции и метаболизма, повысить эффективность терапевтического гемостаза при минимальном воздействии на функциональные системы пациентов.

Таким образом, чтобы контролировать возможное кровотечение во время оперативного вмешательства по поводу рака яичников и шейки матки, необходимо подобрать лекарственный препарат, обладающий следующими терапевтическими свойствами:

- быстрое проявление эффекта;
- стабильный гемодинамический эффект;
- отсутствие значимого влияния на показатели свертывания крови;
- возможность комбинированного назначения в составе комплексной медикаментозной терапии кровотечений;
- положительное влияние на состояние жизненно важных органов, подверженных максимальной функциональной нагрузке вследствие дестабилизации системных гемодинамических функций на фоне массивной кровопотери, в результате метаболической гиперстимуляции в ходе комбинированных реанимационных и анестезиологических процедур, а также диссеминированного воздействия

опухолевых очагов, локализованных в яичниках или шейке матки.

### Характеристика препарата Терлипрессин (Реместип)

Перспективным с этой точки зрения препаратом, обладающим всеми перечисленными выше терапевтическими эффектами, является Терлипрессин (Ферринг, Швейцария), относящийся к группе лекарственных средств с селективными вазоконстрикторными свойствами. По данным клинических исследований, препарат обеспечивает высокий гемостатический контроль при его применении у больных с кровотечениями из желудочно-кишечного тракта, в том числе, варикозных вен пищевода, желудка, 12-перстной кишки, с массивными кровопотерями при хирургическом лечении терминальных стадий печеночной недостаточности.

Наряду с Терлипрессином к препаратам с определенной вазоконстрикторной активностью относят Соматостатин (Стиламин, Сандостатин, Октреотид), терапевтический эффект которого обусловлен селективной вазоконстрикцией внутренних органов, подавлением активности эндогенных вазодилаторов (в частности, глюкагон) и секреции соляной кислоты. Октреотид вводится первоначально струйно в дозе 50–100 мкг, затем переходят на длительную внутривенную инфузию в дозе 25–50 мкг в час в течение 5–7 дней.

Терлипрессин принадлежит к фармакотерапевтической группе — гормон задней доли гипофиза.

Регистрационный номер: П№013886/01-2002.

Препарат зарегистрирован в странах Евросоюза.

Отличительными фармакодинамическими особенностями Терлипрессина являются:

- длительный период терапевтического эффекта в отличие от вазопрессина;
- активация молекулы Терлипрессина с образованием триглицид-лизин-вазопрессина происходит при участии пептидазы эндотелия сосудистой стенки после внутривенного введения препарата;
- системное периферическое сосудосуживающее действие при отсутствии негативного влияния на функцию сердечно-сосудистой системы [7].

Основным действием Терлипрессина является сокращение артериол, вен и венул висцеральных органов. Терлипрессин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры пищевода, повышает тонус и усиливает перистальтику кишечника. Усиливая тонус гладкой мускулатуры сосудов, Терлипрессин также воздействует на гладкую мускулатуру матки, активизируя сократительную активность миомет-

рия независимо от наличия беременности. При внутривенном введении фармакокинетический профиль может быть представлен в виде двухкамерной модели. Период полувыведения составляет 40 минут, объем распределения — около 0,5 л/кг. Концентрация лизин-вазопрессина в плазме крови определяется через 30 минут после введения и достигает максимума через 60–120 минут.

Терлипрессин имеет минимальный риск развития нежелательных реакций лекарственного взаимодействия и оптимально сочетается с другими гемостатическими средствами.

Показаниями для применения препарата являются маточные кровотечения (дисфункциональные при родах и прерывании беременности), кровотечения во время хирургического вмешательства на органах брюшной полости и малого таза из желудочно-кишечного тракта (варикозно-расширенные вены пищевода, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки), при гепаторенальном синдроме 1 типа. Согласно действующей инструкции, рекомендуемым режимом дозирования Терлипрессина при кровотечениях во время хирургического вмешательства на органах брюшной полости и малого таза является внутривенное струйное или капельное введение от 2 мл (0,2 мг) до 10 мл (1 мг) каждые 4–6 часов.

К настоящему времени получены результаты многочисленных клинических исследований, подтверждающих высокую клиническую эффективность Терлипрессина в терапии кровотечений из варикозно-расширенных вен желудочно-кишечного тракта [7, 10, 12] (табл. 1).

Терлипрессин позволяет минимизировать кровопотерю и риски осложнений, связанные с хирургическим вмешательством на органах брюшной полости и малого таза за счет системных и регионарных гемодинамических эффектов препарата:

- вазоконстрикция артериальной сети в бассейне чревного ствола и верхней брыжеечной артерии приводит к уменьшению артериального кровотока в области локализации хирургического вмешательства;
- взаимодействие Терлипрессина с вазопрессиновыми рецепторами гладкой мускулатуры артериол, вен и венул вызывает их сокращение и уменьшение интенсивности кровоснабжения в органах брюшной полости и малого таза, что сокращает объем кровопотери при проведении хирургических мероприятий.

Результаты клинических проспективных рандомизированных исследований свидетельствуют

о положительном влиянии проводимой терапии Терлипрессином на гемодинамические показатели больных, которым выполнялась трансплантация печени по поводу хронической терминальной стадии печеночной недостаточности [6].

Кроме того, получены клинические данные о положительном влиянии Терлипрессина на показатели, отражающие функциональное состояние почек у больных гепаторенальным синдромом 1 типа [11, 13].

Таким образом, Терлипрессин (Реместип) обладает высокой вазоконстрикторной активностью, что позволяет достигнуть оптимального гемостатического эффекта у пациентов с кровотечениями вследствие нарушения целостности эндотелиальной сосудистой стенки, обеспечивая адекватный контроль гемодинамических показателей, на фоне клинически значимой для больного кровопотери во время хирургического вмешательства.

### Применение Терлипрессина (Реместипа) в онкогинекологии

Целесообразно полагать, что парентеральное введение Терлипрессина в рекомендуемом терапевтическом режиме вызывает устойчивую вазо-

констрикцию сосудов брюшной полости и малого таза, что сопровождается равномерным перераспределением крови в этих сосудистых бассейнах, в том числе уменьшением интенсивности кровоснабжения в сосудистой системе забрюшинного пространства, что, очевидно, сокращает объем кровопотери при хирургическом лечении опухолевых очагов и тканей в области органов репродуктивной системы (табл. 2).

Наиболее объективные критерии оценки эффективности гемодинамического, а также кровоостанавливающего эффекта Терлипрессина следующие:

- контроль кровотечения во время операции и в ранний послеоперационный период;
- частота переливаний крови, плазмозамещающих растворов, применение дополнительных методов коррекции гемостаза;
- частота повторных кровотечений;
- влияние Терлипрессина на функцию органов метаболизма (почки, печень);
- состояние свертывающей системы крови;
- гемодинамические показатели (показатели артериального давления, частоты сердечных сокращений) на фоне введения Терлипрессина;

Таблица 1

### Исследования по эффективности Терлипрессина во время кровотечений различного генеза

N	Результаты исследований	Источник
1	Отмечена устойчивость терапевтического эффекта Терлипрессина в течение всего периода оценки системных и регионарных гемодинамических показателей. Выявлено достоверное повышение среднего артериального давления (САД) на 15 мм рт. ст. к первой минуте после введения препарата с одновременным снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС). При внутривенном болюсном введении 2 мг Терлипрессина отмечалось достоверное снижение градиента венозного давления в печени на 18%, давления в портальной вене на 32,6% уже к первой минуте после введения препарата. В группе Октреотида в режиме введения препарата в дозе 100 мкг болюсно с последующим инфузионным введением препарата в дозе 250 мкг/ч сразу отмечалась аналогичная динамика исследуемых показателей, однако в отличие от группы Терлипрессина уже к пятой минуте после введения октреотида наблюдался сдвиг в уровнях градиента венозного давления в печени и давления в портальной вене до исходных значений. Аналогичные изменения сохранялись в отношении САД через 5 минут после введения Октреотида	Soon Koo Baik et al. Acute Hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. Am. J. Gastroenterol. 2005; 100: 631–635
2	Препарат Терлипрессин в отличие от Октреотида обладает достоверно большим контролем кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода в первые 18 часов лечения с момента введения препарата ( $p=0,05$ ), при этом пациентам группы Терлипрессина для восполнения кровопотери по причине острого кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода требовалось значительно меньшее количество переливаний крови, что свидетельствовало о высокой эффективности проводимой гемостатической терапии	Imdad Aliansari et al. Comparison of terlipressin and octreotide in initial management of acute variceal bleeding. Med. Channel. Vol.16, № 3: 385–389
3	Терлипрессин, назначенный при выполнении эндоскопического легирования варикозно-расширенных вен пищевода, в отличие от Октреотида сокращает время пребывания пациента в стационаре в среднем на 15% по сравнению с группой контроля ( $p<0,001$ ), уменьшает вероятность кровотечения при контрольном эндоскопическом исследовании, достоверно снижает риск развития токсической энцефалопатии. Результаты подтверждены данными сравнительного, рандомизированного, двойного, плацебо-контролируемого, клинического исследования с включением в протокол 324 пациентов	Shahab Abid et al. Terlipressin vs Octreotide in bleeding esophageal variceal as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Am. J. Gastroenterol. March 2009, Vol. 104(3):617–23

## Перечень онкологических операций, при которых возможно применение Реместипа

№	Локализация опухоли	Заболевание	Характер хирургического вмешательства
1	Матка, яичники	Рак яичников, рак шейки матки	Экстирпация матки с придатками (резекция большого сальника), операция Вертейма
2	Печень	Первичный гепатоцеллюлярный рак, холангиоцеллюлярный рак	Экономные (сегментэктомии) и обширные резекции печени
3	Желудок	Рак желудка	Субтотальная или тотальная резекция желудка
4	Кишка	Рак кишки	Дистальная резекция сигмовидной кишки, сегментарная резекция сигмовидной кишки, левосторонняя гемиколэктомия, резекция поперечной ободочной кишки, правосторонняя гемиколэктомия

- смерти, связанные с потерей крови;
- переносимость Терлипрессина.

Таким образом, использование Терлипрессина для профилактики и терапии кровотечений на фоне оперативного лечения опухолей яичников и шейки матки имеет ряд клинических преимуществ:

- быстрое наступление контролируемой обратимой вазоконстрикции в течение пяти минут и более после введения препарата, особенно во время манипуляций, связанных с высоким риском массивного кровотечения;
- нормализация показателей центральной и периферической гемодинамики, несмотря на

комплекс предполагаемых функциональных нарушений, возникающих на пике оперативного вмешательства;

- поддержка функционального состояния органов, ответственных за метаболизм и экскрецию продуктов основного обмена;
- отсутствие влияния терапии Терлипрессином на активность показателей свертывающей системы крови у онкологических больных с сопутствующим хроническим синдромом внутрисосудистого свертывания крови;
- низкий риск лекарственного взаимодействия и оптимальный профиль переносимости препарата Терлипрессин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Е.С., Костяк О.С., Буйденко Ю.В. // Анестезия и реаниматология. 2004; 2: 40–3.
2. Горобец Е.С., Свиридова С.П. // Анестезия и Реаниматология. 2001; 5: 44–7.
3. Давыдов М.И., Одарю Т.С., Нечушкин М.И. Обширные комбинированные вмешательства в хирургическом лечении местно-распространенных новообразований органов малого таза // Вопросы онкологии. 1998. Т. 44, 5. С. 618–622.
4. Жордания К.И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников // Практическая онкология. 2000. № 4. С. 19–22.
5. Расширенные и комбинированные операции при распространенном раке яичников / Кузнецов В.В., Беришвили А.И., Блюменберг А.Г., Горбунова В.А. // Онкология 2000: Тез. докл. II съезда онкологов стран СНГ. К., 2000. Реф. 1028.
6. Ahmed Mukhtar, Maged Salah et al. The use of terlipressin during living donor liver transplantation: Effects on systemic and splanchnic hemodynamics and renal function. Crit Care Med. 2011 Jun; 39(6):1329–34.
7. Imdad Aliansari et al. Comparison of terlipressin and octreotide in initial management of acute variceal bleeding. Med. Channel. Vol.16, № 3: 385–389.
8. Kenneth D., Hatch Yao S. Fu. Cancer cervical and vaginal//In: Novak editor. Gynecology. 12th edition. — New York: Williams & Wilkins, 1996. P. 1111–1144.
9. Pulimood T.B, Park G.R. Crit. Care 2000; 4(3): 151–5.
10. Shahab Abid et al. Terlipressin vs Octreotide in bleeding esophageal varicel as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol. 2009 Mar; 104(3): 617–23.
11. Solanki PI, Chawla A., Garg R. et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. J Gastroenterol Hepatol. 2003 Feb; 18(2):152–6.
12. Soon Koo Baik et al. Acute Hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. Am. J. Gastroenterol. 2005; 100: 631–635.
13. Uriz J.I., Ginès P., Cárdenas A. et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. J Hepatol. 2000 Jul; 33(1): 43–8.