

# ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РЕМЕСТИПА (ТЕРЛИПРЕССИНА) ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

**В.В. Баринов, П.З. Куталия, Е.В. Калиничева, А.Ю. Кашурников, К.И. Жордания**

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва  
evkalinicheva@mail.ru

**Цель:** Оценка эффективности Реместипа (Терлипрессина) у больных раком яичников.

**Материалы и методы:** С 2013 г. по 2014 г. в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, в отделении онкогинекологии, проведено проспективное клиническое исследование по оценке эффективности Терлипрессина 20 пациентов, страдающих раком яичников с I по III стадию болезни.

**Результаты:** Терапия Терлипрессином позволила снизить интенсивность кровотечения за весь период оперативного вмешательства в среднем на 40% ( $p \leq 0,05$ ) ниже ожидаемой физиологической кровопотери (ФК) (ФК = 400 мл). Терапия Терлипрессином сопровождалась стабилизацией показателей сердечно-сосудистой системы в интраоперационный период.

**Выводы:** Использование Терлипрессина для профилактики интраоперационных кровотечений высокоэффективно, оптимально сочеталось с препаратами патогенетической терапии, не оказывало влияния на показатели свертывания крови.

**Ключевые слова:** рак яичников, циторедуктивные операции, кровопотеря, Реместип (Терлипрессин).

## EXPERIENCE OF CLINICAL USE OF REMESTYP (TERLIPRESSIN) IN SURGICAL TREATMENT OF OVARIAN CANCER

**V.V. Barinov, P.Z. Kutalia, E.V. Kalinicheva, A.Yu. Kashurnikov, K.I. Zhordania**

Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center»  
of the Russian Academy of Medical Sciences  
evkalinicheva@mail.ru

**Objective:** The assessment of the effectiveness of Remestyp (Terlipressin) in patients with ovarian cancer.

**Material and Methods:** A prospective clinical research study on the assessment of the effectiveness of Terlipressin in 20 stage I to III ovarian cancer patients was conducted in the department of gynecologic oncology in the Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Russian Academy of Medical Sciences from 2013 to 2014.

**Results:** Therapy with Terlipressin provided an opportunity to reduce the intensity of intraoperative bleeding by an average of 40% ( $p \leq 0,05$ ) below the expected physiological blood loss (400 ml).

**Conclusions:** The use of Terlipressin in the prevention of intraoperative bleedings is highly effective and is optimal in combination with the agents of pathogenetic therapy, and it didn't affect blood coagulation parameters.

**Key words:** ovarian cancer, cytoreductive surgery, blood loss, Remestyp (Terlipressin).

### Введение

Рак яичников (РЯ) — широко распространенное заболевание как в России, так и за рубежом. В большинстве случаев в связи с бессимптомным течением болезни РЯ выявляется на поздних стадиях, что во многом определяет неблагоприятный прогноз течения заболевания [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. По данным Европейского ре-

гистра раковых заболеваний, независимо от методов лечения одногодичная выживаемость при этом заболевании составляет 63%, трехлетняя — 41%, пятилетняя — 35%.

С течением времени, несмотря на некоторые успехи комбинированных методов лечения, именно хирургический подход остается первостепенным методом лечения злокачественных опухолей

органов репродуктивной системы [3]. Уже давно ни для кого не секрет, что чуть ли не главную роль в улучшении результатов лечения рака яичников связывают с циторедуктивными операциями. Этот тип хирургических вмешательств почти всегда индивидуален для каждой пациентки и связан подчас со значительным расширением объема операции. Кроме типичной экстирпации матки с придатками, удаления большого сальника и лимфаденэктомии больным выполняют удаление всех визуализируемых опухолей, аппендэктомию, резекцию тонкой и толстой кишок, спленэктомию, резекцию печени, резекцию мочевого пузыря, а при необходимости и перитонэктомию. С точки зрения хирургической техники не менее сложную группу больных представляют пациентки с рецидивами заболевания, которым после первичного лечения проводятся вторичные циторедуктивные операции. Учитывая ранее проведенную цитостатическую терапию, функциональные и компенсаторные характеристики организма пациенток бывают обычно значительно понижены, что отражается на особенностях интра- и постоперационного течения заболевания.

Стратегия должна быть реализована с максимальным клиническим эффектом для конкретного пациента и достижением максимального радикализма в лечении. Это возможно в том случае, если специалисту удастся предотвратить негативное влияние сопутствующих хирургическому лечению системных осложнений, в том числе выраженных кровотечений или других устойчивых функциональных нарушений интраоперационно или сразу после оперативного вмешательства. Наиболее частое осложнение при циторедуктивных операциях — кровотечения, требующие от врачей максимального обеспечения безопасного для онкологического пациента гемостаза без вмешательства в баланс свертывающей и противосвертывающей систем.

Известно, что клетки опухоли продуцируют прокоагулянтные вещества (тканевый фактор, цистеинпротеаза), способствуют высвобождению цитокинов (фактор некроза опухоли TNF $\alpha$ , интерлейкины), активирующих тромбообразование на сосудистой стенке [8, 10, 11, 12]. В связи с этим гемостатическая терапия, используемая как для профилактики кровотечения, так и в ситуации острой интраоперационной кровопотери, не должна усиливать тромбогенный

потенциал крови онкологического пациента, особенно в условиях ее курсового применения.

Венозное кровотечение в малом тазу обычно менее интенсивное, но остановить его нередко значительно труднее, чем артериальное. Кровотечения из пораженной опухолью брюшины и десерозированных поверхностей останавливают электрокоагуляцией, применением различных гемостатических губок, кровотечение из мелких сосудов забрюшинного пространства при забрюшинной лимфаденэктомии — с помощью салфеток, смоченных горячим изотоническим раствором хлорида натрия.

Ранение магистральных сосудов во время лимфаденэктомии наблюдается в основном при крупных метастазах в лимфатических узлах, интимно подрастающих или врастающих в сосудистую стенку. При возникновении этого осложнения обычно используются сосудистые швы, а при больших дефектах производится протезирование сосуда.

Устойчивая гипотензия может возникать в результате обширной травматизации тканей, значимой интраоперационной кровопотери, а также недостаточного эффекта лекарственных средств вазотропного действия, используемых для коррекции гемодинамических показателей как интраоперационно, так и в ранний послеоперационный период.

Таким образом, использование лекарственных средств, обладающих терапевтическими свойствами, направленными на уменьшение интраоперационной кровопотери, нормализацию гемодинамических нарушений, в условиях операционной травмы представляет собой важную для онкогинекологии клиническую задачу.

В общей хирургической практике в качестве кровоостанавливающего средства при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости и малого таза широко используется препарат вазоконстрикторного действия — Терлипрессин (Реместип). С учетом его терапевтических преимуществ (отсутствие влияния на показатели коагуляции крови, способность нормализовать показатели гемодинамики в интраоперационный период), отраженных в предварительном литературном обзоре, перспективным представляется его использование в онкогинекологии у больных с ДВС-синдромом и функциональными нарушениями [9, 12, 13, 15].

По результатам крупных международных исследований устойчивый гемостатический эффект после однократного введения Терлипрессина сохраняются на протяжении 4–6 часов. Одновременно с этим наблюдаются стабилизация показателей гемодинамики с повышением среднего артериального давления в периоперационный период в среднем на 15%, сокращение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 20% [8, 14].

### Материалы и методы

В ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, в отделении онкогинекологии, проведено проспективное клиническое исследование по оценке эффективности Терлипрессина в интраоперационный период при выполнении хирургического вмешательства по поводу рака яичников.

В исследование было включено 20 пациентов с I по III стадию болезни, средний возраст  $54 \pm 5,9$  года. В большинстве наблюдений (80%), в ходе гистологического исследования, диагностировались серозные опухоли. Оперативное вмешательство проводилось с применением комбинированной анестезии и ИВЛ.

Анализ клинических параметров включал оценку данных пациента: возраста, массы тела, гемодинамических показателей (АД, ЧСС). Был проведен анализ основных лабораторных показателей в динамике: общих гематологических (Hb, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы, эозинофилы), биохимических (билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, креатинин, мочевины), коагуляционных (протромбиновое время, фибриноген, плазминоген, растворимые комплексы фибрин-мономера), до операции и сразу после ее выполнения. Мониторировалось количество интраоперационной кровопотери, объем интраоперационной инфузии жидкости и препаратов крови. Наряду с этим в послеоперационный период осуществлялось непрерывное наблюдение за показателями кровообращения, включая артериальное давление и частоту сердечных сокращений.

В целях интраоперационной профилактики кровотечений Терлипрессин вводили внутривенно-капельно, за 30 минут до предполагаемой операции в дозе 1,0 мг (10 мл) с последующим повторным введением препарата через 4 или 6 часов в течение первых суток наблюдения в зависимости от суммарной вероят-

ности повторных кровотечений, оцениваемой индивидуально с учетом клинических характеристик больного. У всех пациентов, находящихся под наблюдением, функциональный статус был в удовлетворительном состоянии. Повышенное внимание было уделено больным с сопутствующей патологией в анамнезе, такой, как заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и т.д. Пациентки с выраженной коморбидностью исключались по причине высоких рисков осложнений вазоконстрикторной терапии.

Оперативное вмешательство проводилось в объеме экстирпации матки с придатками с удалением большого сальника и селективной лимфаденэктомией 12 (60%) пациенткам, удаления рецидивной опухоли малого таза пяти (25%) и удаления рецидивной опухоли с резекцией толстой (сигмовидной) кишки трем (15%) больным. Всем пациентам проводилось комплексное медикаментозное лечение в соответствии со стандартами ведения онкологических пациентов с учетом объема проведенной операции и особенностей функционального статуса больного.

В целях профилактики венозного тромбоза всем пациентам проводилась курсовая терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) до и после операции в рекомендованной терапевтической дозе (эноксапарин 0,4 мл).

### Результаты исследования и их обсуждение

Исходные гематологические показатели, включая общий и биохимический анализы крови, соответствовали норме.

Значения исходных коагуляционных показателей соответствовали начальным проявлениям ДВС-синдрома, о чем свидетельствовало умеренное повышение фибриногена и РКФМ.

В ходе лабораторного исследования было установлено, что уровень плазминогена соответствовал верхней границе нормы, что свидетельствовало о напряженной компенсации систем вторичного гемостаза в условиях прогрессирующего онкологического заболевания.

Динамическая оценка коагулограммы, определяемая до и после хирургического вмешательства, свидетельствовала о тенденции к нормализации исследуемых показателей на фоне профилактической гепаринотерапии при отсутствии

конкурентного терапевтического эффекта Терлипрессина в отношении показателей вторичного гемостаза (табл. 1).

Кровотечений в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах на фоне применения Терлипрессина не возникало, за исключением одного случая, связанного с хирургическим ранением крупного сосуда с кровопотерей до 1 литра. В остальных случаях терапия Терлипрессином позволила снизить интенсивность кровотечения за весь период оперативного вмешательства в среднем на 40% ( $p \leq 0,05$ ) ниже ожидаемой физиологической кровопотери (400 мл).

В случаях диффузных кровотечений, при хирургическом повреждении сосудов микроциркуляторного русла назначение Терлипрессина способствовало полному прекращению кровопотери, что закономерно позволило оптимизировать лечебную тактику с выполнением операции в условиях сухого хирургического поля. Этот факт имеет реальное клиническое значение, поскольку отсутствие кровотечений из мелких сосудов, вовлеченных в область операционного поля, улучшает возможности радикального лечения, создает условия для оптимизации хирургических манипуляций в зоне с низким уровнем радикальности вмешательства. Ни в одном из случаев не потребовалось использовать препараты крови или дополнительную инфузию жидкости для восполнения кровопотери.

Исследование реакции сердечно-сосудистой системы пациентов на курсовое назначение Терлипрессина свидетельствовало о положительном влиянии вазоконстрикторной терапии на показатели центральной гемодинамики. Так, при введении стандартной (1 мг) дозы Терлипрессина отмечалось повышение среднего артериального давления (САД) на 15% с одновременным снижением частоты сердечных сокращений в среднем на 20%. Повышение артериального давления на фоне введения Терлипрессина позволило достичь стабилизации показателей гемодинамики в условиях хирургического вмешательства во всех случаях наблюдения без потребности в дополнительном использовании средств инфузионной терапии или препаратов, нормализующих системное артериальное давление до уровня компенсации функциональных систем организма (табл. 2).

В ходе наблюдательного исследования не было выявлено каких-либо осложнений, связанных с курсовым применением Терлипрессина.

Как показало исследование, режим дозирования препарата зависел от индивидуальных клинических характеристик: функционального статуса пациента, объема оперативного вмешательства, суммарных рисков повторного кровотечения и в среднем составил 3–4 мг (30–40 мл) на пациента.

Таблица 1

**Динамика показателей вторичного гемостаза**

Показатель	До операции (n=20)	После операции (n=20)
Фибриноген, г/л	4,3	3,1
Плазминоген, %	115	100
РКФМ, мг/100 мл	4,9	3,8
Протромбиновый индекс, %	118	97

Таблица 2

**Динамика АД и ЧСС на фоне применения Терлипрессина во время хирургического вмешательства**

Показатель	До операции (n=20)	Во время операции (n=20)	После операции (n=20)
Среднее АД, мм.рт.ст.	82±5,71	94±6,19*	91±5,50
ЧСС, в мин	90±7,22	71±3,66*	73±4,08

\*  $p \leq 0,05$

Побочных эффектов, связанных с ухудшением показателей сердечно-сосудистой системы, на фоне курсового назначения Терлипрессина не возникало, что, вероятно, обусловлено приверженностью клиническим рекомендациям по режиму дозирования препарата в условиях диагностированной сердечно-сосудистой патологии в анамнезе больного.

## Выводы

1. Использование Терлипрессина для профилактики интраоперационных кровотечений высокоэффективно, о чем свидетельствовало достоверное снижение общей кровопотери на 40% ниже ожидаемого физиологического объема.

2. Терапия Терлипрессином сопровождалась стабилизацией показателей сердечно-сосудистой системы в интраоперационный период с достоверным повышением уровня среднего артериального давления в среднем на 15%, замедлением частоты сердечных сокращений на 20%.

3. Терапия Терлипрессином оптимально сочеталась с препаратами патогенетической терапии, не оказывала влияния на показатели свертывания крови, что актуально для онкологических пациентов с начальными признаками синдрома гиперкоагуляции.

4. Назначение Терлипрессина хорошо переносилось и не сопровождалось выраженными или неожиданными побочными реакциями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. — 2012. — № 1. — С. 18–25.
2. Жордания К.И. Серозный рак яичников или рак маточной трубы? // Онкогинекология. — 2012. — № 3. — С. 4–10.
3. Жордания К.И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников // Практическая онкология: избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. — СПб., 2004. — С. 338–344.
4. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Калиничева Е.В. Новая парадигма в этиологии серозного рака яичников // Российский биотерапевтический журнал. — 2014. — № 2. — Т. 13. — С. 95–102
5. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Шелепова В.М., Жордания К.И. Рак яичников и полинеоплазия // Проблемы репродукции. — 2009. — Т. 3. № 2. — С. 83–86.
6. Семиглазов В.Ф., Дамян Г.А., Семиглазов В.В. и др. Антикоагулянты в профилактике и лечении венозной тромбозной эмболии у больных злокачественными опухолями // Фарматека. — 2010. — № 6. — С. 21–29.
7. Тюляндина А.С. Настоящее и будущее таргетной терапии в первой линии лечения рака яичников // Фарматека. — 2013. — № 8. — С. 39–42.
8. Волкова С.А. Анемия, ассоциированная с онкологическими заболеваниями. Алгоритм диагностики и собственный опыт применения карбоксимальтолазата железа и витаминов группы В // Онкогинекология. — 2013. — № 3. — С. 68–73.
9. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы. — М.: Медицина, 1986. — С. 46–55.
10. 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. Imdad Aliansari et al. Comparison of terlipressin and octreotide in initial management of acute variceal bleeding. Med. Channel. Vol.16. № 3: 385–389.
11. Gale A.J., Gordon S.G. Update on tumor cell procoagulant factors. Acta Haematol. 2001; 106: 25–32; Prandoni P., Falanga A., Piccoli A. Cancer and venous thromboembolism. Lancet Oncol. 2005; 6: 401–410.
12. Kenneth D., Hatch Yao S. Fu. Cancer cervical and vaginal // In: Novak editor. Gynecology. 12<sup>th</sup> edition. — New York: Williams & Wilkins, 1996. P. 1111–1144.
13. 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.
14. Solanki P.I., Chawla A., Garg R. et al. Benefi cial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. J Gastroenterol Hepatol. 2003 Feb; 18(2):152–6.
15. 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.
16. 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.