

# Застосування гемостатичних препаратів для профілактики геморагічних ускладнень екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії каменів нирок та верхньої третини сечоводів

С.О. Возіанов, А.О. Юрах, В.О. Мазурець, О.О. Шевчук

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності і безпечності застосування етамзилату і транексамової кислоти для профілактики геморагічних ускладнень екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії (ЕУХЛ).

**Матеріали та методи.** У дослідження включали хворих на сечокам'яну хворобу з каменями нирок та верхньої третини сечоводів, що підлягали ЕУХЛ, без порушень системи згортання крові та які не приймали препаратів, що впливають на систему згортання крові. Група I – 1400 хворих, які не отримували превентивної терапії антигеморагічними засобами. Група II – 375 хворих, що отримували перед проведенням сеансу ЕУХЛ 250 мг етамзилату внутрішньовенно. Група III – 300 хворих, які застосовували 500 мг препарату Сангера (транексамової кислоти) внутрішньовенно. У післяопераційний період оцінювали виникнення гематом нирки, тривалу макрогематурію та розвиток захворювань, що пов'язані з гіперкоагуляцією.

**Результати.** У групі I геморагічні ускладнення виявили у 52 (3,71%) хворих, у 19 (1,36%) з них фіксували гематоми нирки, у 33 (2,36%) – тривалу макрогематурію. У II групі гематоми були виявлені тільки у 3 (0,8%) хворих і ще у 3 (0,8%) спостерігали тривалу макрогематурію. У групі III не було жодної гематоми, у 2 (0,67%) хворих фіксували макрогематурію. Кількість геморагічних ускладнень у групі III (транексамова кислота) була нижчою, ніж у контрольній групі ( $p=0,006$ ). У групі I переважали тяжчі ускладнення порівняно з хворими, що отримували гемостатичні препарати. У жодній дослідній групі не спостерігали наростання частоти патології, пов'язаної з підвищеним згортанням крові.

**Заключення.** Використання етамзилату і транексамової кислоти знижує ймовірність виникнення гематоми нирки і тривалої макрогематурії після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії. Ми не спостерігали ускладнень, що характерні для зазначених препаратів. Застосування транексамової кислоти є ефективнішим, ніж етамзилату.

**Ключові слова:** дистанційна ударно-хвильова літотрипсія, гематома нирки, етамзилат, транексамова кислота.

## Using extracorporeal shock wave lithotripsy of kidney stones and the upper third of the ureters.

S. Voizianov, A. Yurakh, V. Mazurets, O. Shevchuk

**The objective:** of the study was evaluate efficiency and safety of ethamsylate and tranexamic acid administration for prevention of the hemorrhagic complications of ESWL.

**Materials and methods.** Patient with urinary stone diseases (stone localized in kidney or upper part of urether) without coagulation disorders and who did not take medicines that affect the blood coagulation system was included. All patient was undergo ESWL. The group I included 1400 patients who did not receive preventive antihemorrhagic therapy. Group II – 375 patients who received 250 mg ethamsilate intravenously before the ESWL session. Group III – 300 patients – 500 mg tranexamic acid intravenously. During the postoperative period, the occurrence of kidney hematomas, prolonged macrohematuria and the occurrence of diseases associated with hypercoagulation were assessed.

**Results.** Group I: hemorrhagic complications were found in 52 (3.71%) patients; 19 (1.36%) people had renal hematomas, and 33 (2.36%) had prolonged macrohematuria. In group II – 3 (0.8%) patients had hematomas and 3 (0.8%) – prolonged macrohematuria. In the group III, there was no hematomas and only 2 (0.67%) patients had macrohematuria. The number of hemorrhagic complications in the tranexamic acid group was lower than in the control one ( $p=0.006$ ). More severe complications predominated in the control group, compared with patients receiving hemostatic. None of the experimental groups didn't show an increase in the frequency of pathology associated with hypercoagulation.

**Conclusions.** ethamsylate and tranexamic acid can reduces the likelihood of renal hematoma and prolonged macrohematuria after ESWL. We did not find any complications specific to these medicines. The use of tranexamic acid is much more effective than ethamsylate.

**Keywords:** extracorporeal shock wave lithotripsy, renal hematoma, ethamsylate, tranexamic acid.

## Применение гемостатических препаратов для профилактики геморрагических осложнений экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии камней почек и верхней трети мочеточников

С.А. Возианов, А.Е. Юрах, В.А. Мазурець, А.О. Шевчук

**Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности применения этамзилата и транексамовой кислоты для профилактики геморрагических осложнений экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭУВЛ).

**Материалы и методы.** В исследование включали больных мочекаменной болезнью с камнями почек и верхней трети мочеточников без нарушения системы свертывания крови и тех, кто не принимал препараты, влияющие на систему свертывания крови. Группа I – 1400 больных, не получавших превентивной терапии антигеморрагическими средствами. Группа II – 375 больных, получавших 250 мг этамзилата внутривенно перед сеансом ЭУВЛ. Группа III – 300 больных, получавших 500 мг транексамовой кислоты внутривенно (Сангера 5 мл). В послеоперационный период оценивали возникновение гематом почки, длительной макрогематурии и развитие заболеваний, связанных с гиперкоагуляцией.

**Результаты.** В группе I геморрагические осложнения выявили у 52 (3,71%) больных, у 19 (1,36%) из них фиксировали гематомы почки, а у 33 (2,36%) – длительную макрогематурию. В группе II зафиксировали гематомы у 3 (0,8%) больных, длительную макрогематурию – у 3 (0,8%) пациентов. В группе III отмечали только макрогематурию у 2 (0,67%) больных. Количество геморрагических осложнений в группе пациентов, получавших транексамовую кислоту, было ниже, чем в контрольной группе ( $p=0,006$ ). Тяжелые осложнения преобладали в кон-

трольної групі по сравнению с больными, получавшими гемостатические препараты. Увеличение частоты патологии, связанной с повышенной свертываемостью крови, не наблюдалось.

**Заключення.** Использование этамзилата и транексамовой кислоты снижает вероятность возникновения гематомы почки и длительной макрогематурии после проведения экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии. Мы не наблюдали характерных для указанных препаратов осложнений. Использование транексамовой кислоты значительно эффективнее, чем этамзилата.

**Ключевые слова:** дистанционная ударно-волновая литотрипсия, гематома почки, этамзилат, транексамовая кислота.

Екстракорпоральна ударнохвильова літотрипсія (ЕУХЛ) – малоінвазивний легкопереносимий хворими та безпечний метод лікування сечокам'яної хвороби [1]. Проте він відноситься до методів зі значним ризиком виникнення геморагічних ускладнень [2], які складають основну частину від усіх небезпечних для життя пацієнта ускладнень при ЕУХЛ [3]. Часто вони є настільки значущими, що змушують змінити тактику лікування та загрожують життю хворого. Основані на багаторічних дослідженнях клінічні рекомендації (EAU, WAU) містять критерії, що дозволяють визначити групи хворих з високим ризиком геморагічних ускладнень, яким проведення дистанційної літотрипсії протипоказане або може бути проведене тільки за певної підготовки [4]. Проте навіть враховуючи зазначене вище, у 1–5% відсотків хворих після ЕУХЛ спостерігаються гематоми нирки та навколонирикової клітковини різного ступеня тяжкості [2, 5]. Основна частина геморагічних ускладнень виникає при дистанційній літотрипсії каменів нирки (камені ниркової миски, малих та великих чашечок і мисково-сечовідного сегмента) та верхньої третини сечоводів. Саме ці хворі були цільовою групою даного дослідження.

Цілком логічно, що застосування перед сеансом ЕУХЛ гемостатичних засобів, які використовуються для підсилення згортання крові, мали би зменшити частоту їхнього виникнення під час та після сеансу літотрипсії, однак роботи, що підтверджують дане припущення, відсутні.

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності і безпеки застосування гемостатичних препаратів (етамзилату та транексамової кислоти) і доцільності їхнього використання для зменшення кількості геморагічних ускладнень після ЕУХЛ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на базі Інституту урології НАМН України з 2015 по 2020 роки. Обстежували хворих на сечокам'яну хворобу з каменями нирок та верхньої третини сечоводів. З клінічних випробувань були вилучені наступні особи:

- 1) з відомою патологією системи згортання крові;
- 2) які отримували антикоагулянти (пацієнти, що приймали препарати аспіріну, були включені через 3 дні після відміни препарату);
- 3) із захворюваннями, які призводять до підвищеного ризику тромбоутворення;
- 4) з клінічно значущими відхиленнями коагулограми;
- 5) з вродженими вадами розвитку сечовідної системи.

Дистанційну літотрипсію проводили на модульній системі Siemens Lithostar Modularis Variostar. Використовували рівні енергії та кількість ударів, що становили 55–75% від максимальних, рекомендованих виробником.

Досліджувані хворі були розподілені рандомізованим способом на три групи:

I група (контрольна) – 1400 пацієнтів, які не отримували антигеморагічних засобів, лікування проводилося за класичною схемою.

II група – 375 хворих, які отримували перед проведенням сеансу ЕУХЛ 250 мг этамзилату внутрішньовенно.

III група – 300 хворих, які одержували перед ЕУХЛ 500 мг транексамової кислоти внутрішньовенно.

Досліджувані групи суттєво не відрізнялися одна від одної за статтю хворих, їхнім масо-вагим коефіцієнтом і ві-

ком, локалізацією та розмірами каменів, кількістю сеансів літотрипсії, величиною енергії ударних хвиль.

Після проведення дистанційної літотрипсії і протягом усього часу перебування у стаціонарі всі хворі підлягали щоденному ультразвуковому моніторингу стану сечовідної системи, під час якого визначали наявність ускладнень геморагічного характеру: формування субкапсулярної, інтрауретеральної та периренальної гематом, у тому числі і безсимптомних. Як геморагічне ускладнення розцінювалася також тривала макрогематурія (більше 24 год після сеансу ЕУХЛ), яка виявлялася шляхом візуального контролю порцій сечі. Після виписки повторне УЗД проводили у плановому порядку через 1 міс або у разі появи клінічних проявів ускладнень. Хворим також впродовж перебування у стаціонарі та через 1 міс після виписки проводили моніторинг щодо виникнення захворювань, пов'язаних із гіперкоагуляцією: тромбофлебітів, тромбозу гемороїдальних вузлів, шемічних інсультів, ІХС.

Статистичний аналіз здійснювали з використанням методів параметричної і непараметричної статистики за допомогою програмного забезпечення STATISTICA (data analysis software system), version 10. StatSoft, Inc. (2011). Для попарних порівнянь застосовували U-критерій Манна-Уїтні, для множинних – статистичний критерій Краскела-Уолліса.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження в абсолютних і відносних показниках представлені у таблиці. Серед хворих, які не отримували гемостатичних засобів, гематоми виявлені у 19 пацієнтів, з-поміж них 15 пацієнтів мали субкапсулярні гематоми, а саме: у 9 осіб – безсимптомні, у 6 хворих – з клінічними проявами. Двох осіб, з вираженою симптоматикою кровотечі, прооперували, а у решти – ефективним виявилось консервативне лікування. У 4 обстежених спостерігалася зміна, які були розцінені як інтрауретеральні гематоми. У 33 досліджуваних була встановлена тривала макрогематурія без будь-яких змін за даними УЗД у нирках, сечоводах та навколонириковій клітковині.

Із 375 хворих, які одержували этамзилат, у двох виявлено субкапсулярні гематоми та в одного – інтрауретеральні. Усі були безсимптомними. Тривала макрогематурія спостерігалася у 3 хворих.

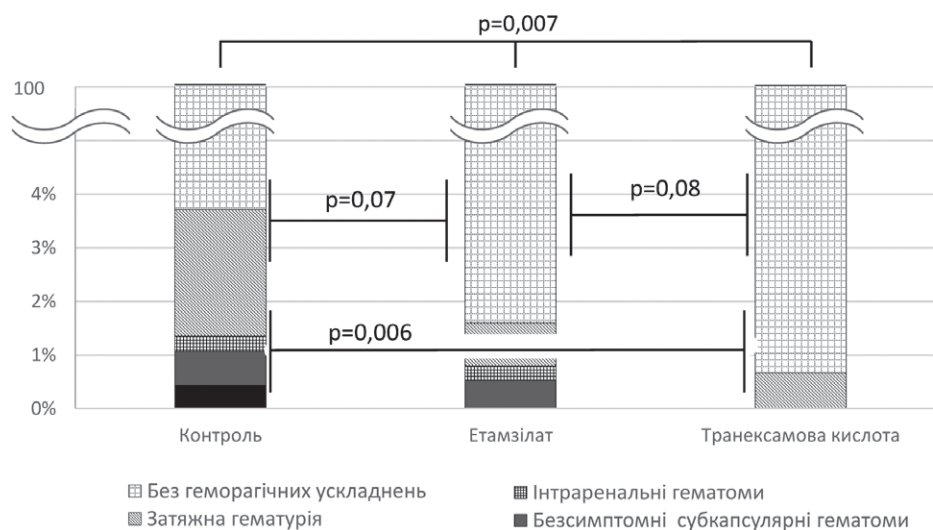
Серед 300 пацієнтів, яким дистанційну літотрипсію проводили після введення транексамової кислоти, не виявлено жодної гематомі. Тривалу макрогематурію відзначали тільки в двох випадках.

Проведений статистичний аналіз (рисунок) дозволив виявити, що в групі хворих, які отримували транексамову кислоту, геморагічні ускладнення виникали статистично значимо рідше ( $Z=2,74$ ;  $p=0,006$ ), ніж у хворих, які не отримували превентивної гемостатичної терапії. При застосуванні этамзилату спостерігалася тенденція до зменшення кількості геморагічних ускладнень порівняно з контрольною групою хворих, проте ця різниця була статистично недостовірною ( $Z=1,77$ ;  $p=0,07$ ). У групі хворих, яким призначали транексамову кислоту, кількість геморагічних ускладнень була нижчою за такий самий показник у групі, в якій хворі отримували этамзилат, проте й ця різниця була статистично не значимою ( $p=0,08$ ).

Геморагічні ускладнення після проведення ЕУХЛ у хворих досліджуваних груп

Показник	Група		
	I, n=1400	II, n=375	III, n=300
Загальна кількість пацієнтів, в яких виявлені гематоми, абс. число (%):	19 (1,36)	3 (0,8)	0
- субкапсулярні гематоми з клінічними проявами, абс. число (%)	6 (0,43)	0	0
- безсимптомні субкапсулярні гематомами, абс. число (%)	9 (0,64)	2 (0,53)	0
- інтратренальні гематоми, абс. число (%)	4 (0,29)	1 (0,27)	0
Хворі з тривалою макрогематурією, абс. число (%)	33 (2,36)	3 (0,8)	2 (0,67)

Примітки: група I (контрольна) – хворі, які не отримували антигеморагічних засобів; група II – хворі, які одержували етамзілат; група III – хворі, яким призначали транексамову кислоту.



Досягнутий рівень статистичної значимості (p) у ході аналізу геморагічних ускладнень у хворих досліджуваних груп

Між досліджуваними групами спостерігалася не тільки відмінність за кількістю ускладнень, але й за їхніми якісними характеристиками. Так, гематоми з вираженими клінічними проявами і тяжким перебігом виявляли тільки в контрольній групі хворих. У групі досліджуваних, що отримували етамзілат, усі гематоми були безсимптомними, а в групі, особи якої отримували транексамову кислоту, – гематоми не були виявлені, спостерігалася тільки тривала макрогематурія у невеликої кількості хворих (N=9,92; p=0,007).

У сучасних клінічних рекомендаціях значна увага приділяється профілактиці геморагічних ускладнень ЕУХЛ. На зменшення частоти геморагічних ускладнень направлені:

- контроль артеріального тиску у пацієнтів підчас сеансу ЕУХЛ,
- поступове збільшення енергії ударної хвилі,
- частий контроль правильної позиції терапевтичної головки,
- ультразвуковий моніторинг стану зони проведення ЕУХЛ,
- поділ лікування на кілька сеансів з розривом у часі [6].

Гемостатичні препарати використовують загалом уже після виявлення гематоми чи тривалої макрогематурії. Серед препаратів, що широко застосовуються для лікування гематом нирки, значне місце посідають транексамова кислота та етамзілат. В інструкції до застосування препаратів транексамової кислоти макрогематурія зазначена як один із протипоказань для призначення, що обумовлено ризиком тампонади нирки. Проте в даному випадку гематурія, переважно, має малу інтенсивність, тому обструкція сечоводу згустками малоїмовірна. Крім того, хворий перебуває під щоденним

контролем, а у випадку виникнення гематоми нирки – стентування сечоводу є невід’ємним етапом лікування. Отже, ризик виникнення обструкції нирки мінімальний.

Транексамова кислота (**Сангера**) є конкурентним інгібітором активатора плазміногену, внаслідок чого запобігає перетворенню плазміногену в плазмін і в результаті проявляє антифібринолітичну активність. Також вона має протизапальний та протиалергічний ефект за рахунок зменшення утворення активних пептидів, що беруть участь у запальних та алергічних реакціях. Відомі дані про потенціюючий ефект транексамової кислоти на знеболювальний ефект опіатів [7], що є позитивним для проведення дистанційної літотрипсії, оскільки адекватне знеболення збільшує її ефективність [8]

Механізм кровоспинної дії етамзілату полягає в активації формування тромбопластины в місці пошкодження дрібних судин та капілярів, у посиленні агрегації та адгезії тромбоцитів. Таким чином прискорюється утворення первинного тромбу та його ретракція, проте етамзілат не впливає на кількість фібриногену. Враховуючи це, етамзілат не приводить до гіперкоагуляції та не сприяє утворенню тромбів [9]. Крім цього, препарат чинить ангіопротекторну дію, нормалізує проникність капілярів, покращує мікроциркуляцію [9], що є позитивним ефектом при проведенні ЕУХЛ, яка за даними літератури [10] призводить до порушення мікроциркуляції в нирці. Обидва препарати виділяються нирками в незміненому вигляді, що значно збільшує їхній потенціал застосування в урології [7, 9].

Кількість виявлених нами геморагічних ускладнень у хворих контрольної групи після проведення ім ЕУХЛ, знахо-

диться в межах, які відповідають даним літератури [5]. Проте відомостей щодо наявності цих ускладнень при застосуванні кровоспинних препаратів перед дистанційною літотрипсією в доступних літературних джерелах ми не виявили. Отримані нами результати свідчать про виражений позитивний ефект від превентивного однократного призначення транексамової кислоти безпосередньо перед проведенням ЕУХЛ.

Ефект від призначення етамзилату не був настільки вираженим, як при застосуванні попереднього препарату. З іншого боку, використання етамзилату перед ЕУХЛ може бути виправданим у хворих з ризиком гіперкоагуляції, оскільки даний засіб не посилює внутрішньосудинного тромбоутворення та має значно менше протипоказань.

Ми не виявили літературних джерел, в яких би описувалося профілактичне застосування кровоспинних препаратів перед проведенням ЕУХЛ. Водночас транексамову кислоту широко застосовують для профілактики геморагічних ускладнень у гастрохірургії [11], травматології [12] та кардіохірургії [13, 14], особливо протягом останнього десятиліття.

### ВИСНОВКИ

1. Використання гемостатичних препаратів (етамзилату та транексамової кислоти) знижує ймовірність виникнення у хворих гематоми нирки і тривалої макрогематурії після ек-

тракорпоральної ударнохвильової літотрипсії (ЕУХЛ) каменів нирок та верхньої третини сечоводів.

2. Незважаючи на потенційні ризики, які вказані в інструкціях для медичного застосування транексамової кислоти чи етамзилату, ми не виявили у ході спостереження за хворими характерних для вказаних препаратів ускладнень.

3. Статистично встановлено, що використання транексамової кислоти для профілактики геморагічних ускладнень ЕУХЛ є ефективнішим, ніж етамзилату.

4. Однократне призначення зазначених гемостатиків не призводить до значущого збільшення вартості лікування.

5. Незважаючи на виявлену ефективність досліджених нами гемостатичних засобів у профілактиці геморагічних ускладнень ЕУХЛ, їх не слід розглядати як першочерговий спосіб уникнення таких ускладнень. Пріоритетними заходами залишаються правильний відбір хворих із урахуванням протипоказань, відміна антикоагулянтів, точне фокусування ударної хвилі та застосування безпечних енергетичних режимів.

**Перспективи подальших досліджень.** Не проводилося дослідження щодо застосування розробленого нами методу профілактики геморагічних ускладнень ЕУХЛ у хворих з підвищеним ризиком тромбоутворення, що потребує подальшого вивчення.

### Сведения об авторах

**Возианов Сергей Александрович** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.

E-mail: s.vozianov@inurol.kiev.ua

Orcid ID: 0000-0003-3782-0902

**Юрах Андрей Емельянович** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а;

тел.: (050) 445-99-92. E-mail: a.yurakh@inurol.kiev.ua

Orcid ID: 0000-0003-1128-0629

**Мазурец Виталий Александрович** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.

E-mail: v.mazurets@inurol.kiev.ua

Orcid ID: 0000-0002-8183-2831

**Шевчук Александр Олегович** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.

E-mail: o.shevchuk@inurol.kiev.ua

Orcid ID: 0000-0002-1783-8737

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Neisius A, Wöllner J, Thomas C, Roos FC, Brenner W, Hampel C, et al. Treatment efficacy and outcomes using a third generation shockwave lithotripter. *BJU Int.* 2013;112(7):972-81.
- D'Addressi A, Vittori M, Racioppi M, Pinto F, Sacco E, Bassi P. Complications of extracorporeal shock wave lithotripsy for urinary stones: to know and to manage them—a review. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:619820.
- Nussberger F, Roth B, Metzger T, Kiss B, Thalmann GN, Seiler R. A low or high BMI is a risk factor for renal hematoma after extracorporeal shock wave lithotripsy for kidney stones. *Urolithiasis.* 2017;45(3):317-21.
- Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol.* 2016;69(3):475-82.
- Dhar NB, Thornton J, Karafa MT, Strem SB. A multivariate analysis of risk factors associated with subcapsular hematoma formation following extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol.* 2004;172(6 Pt 1):2271-4.
- Skolarikos A, Alivizatos G, de la Rosette J. Extracorporeal shock wave lithotripsy 25 years later: complications and their prevention. *Eur Urol.* 2006;50(5):981-90; discussion 90.
- Ng W, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(4):339-50.
- Boveland E, Weltings S, Rad M, van Kampen P, Pelger RCM, Rohani H. The Influence of Pain on the Outcome of Extracorporeal Shockwave Lithotripsy. *Curr Urol.* 2019;12(2):81-7.
- Garay RP, Chiavaroli C, Hannaert P. Therapeutic efficacy and mechanism of action of ethamsylate, a long-standing hemostatic agent. *Am J Ther.* 2006;13(3):236-47.
- Kurt S, Tokgöz Ö, Tokgöz H, Voyvoda N. Evaluation of effects of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy on renal vasculature with Doppler ultrasonography. *Med Ultrason.* 2013;15(4):273-7.
- Chakravarty S, Sarma DR, Chang A, Patel AG. Staple Line Bleeding in Sleeve Gastrectomy—a Simple and Cost-Effective Solution. *Obes Surg.* 2016;26(7):1422-8.
- Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Daninger T, Mazumdar M, Opperer M, et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *Bmj.* 2014;349:g4829.
- Jimenez-Rivera JJ, Iribarren-Sarrías JL, Martínez-Sanz R. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1891.
- Madershahian N, Scherner M, Pfister R, Rudolph T, Deppe AC, Slotosch I, et al. Prophylactic intraoperative tranexamic acid administration and postoperative blood loss after transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:45.

Статья поступила в редакцию 22.09.2020