

Использование гемостатического агента Тахокомб в практике акушера-гинеколога

К.м.н. В.В. КОРЕННАЯ

Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета (зав. — проф. Н.М. Подзолкова) Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

Показана эффективность применения при кровотечениях в оперативной гинекологии и акушерстве гемостатического агента Тахокомб. Тахокомб производится на основе лошадиного коллагена, с добавлением человеческого тромбина и фибриногена, активирует коагуляционный каскад, формируя фибриновый сгусток, что позволяет достичь остановки кровотечения за 3—5 мин, обеспечивает герметичность шва и укрепляет наложенные швы. В настоящее время не зарегистрировано ни одного случая передачи социально опасных вирусных заболеваний (ВИЧ, гепатит С), ни одного наблюдения развития аллергической реакции при использовании Тахокомба. По данным публикаций, применение Тахокомба в оперативной гинекологии приводит к снижению общего объема кровопотери, сокращению времени операции. При использовании гемостатической губки Тахокомб в полости матки при массивных послеродовых кровотечениях при кесаревом сечении по поводу предлежания плаценты не только достигался надежный гемостаз, но и не нарушалось формирование рубца на матке. Препарат предотвращал лимфорею после лимфаденэктомии у пациенток онкологического профиля. Приведена технология использования препарата.

Автор информирует об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: кровотечения при гинекологических и акушерских операциях, гемостатический препарат Тахокомб.

The use of the hemostatic agent TachoComb in obstetric/gynecologic practice

V.V. KORENNAYA, Can. Med. Sci.

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper shows the efficiency of using the topical hemostatic agent TachoComb to stop bleeding in operative gynecology and obstetrics. TachoComb is made using equine collagen, human thrombin and fibrinogen; it activates the coagulation cascade to form a fibrin clot, stopping the bleeding after 3—5 min, ensures the tightness of a suture, and strengthens the sutures applied. Currently, there have been no cases of transmission of socially dangerous viral infections (HIV, HCV) or allergic reactions due to the administration of TachoComb. According to publications, the use of TachoComb in operative gynecology causes reductions in the total amount of blood loss and duration of operation. The use of uterine TachoComb patches in postpartum massive bleeding after caesarean section for placenta previa resulted in adequate hemostasis and does not deteriorate the formation of a uterine scar. The drug prevented lymphorrhoea after lymphadenectomy in cancer patients. The paper gives a drug use scheme.

The author declare no conflicts of interest.

Keywords: bleeding during gynecological and obstetric surgery, topical hemostatic agent TachoComb.

Кровотечения различной интенсивности являются одним из неизбежных элементов любого хирургического вмешательства. Вслед за повреждением сосудистой стенки активируется система гемостаза, приводящая к образованию тромба, который в дальнейшем подвергается лизису [1—3]. Для остановки кровотечения хирургами применяются различные методы механического гемостаза, в том числе лигирование, прошивание, клипирование сосудов, наложение турникетов, тампонирование, электрохирургическое воздействие при помощи моно- и биполярных инструментов [4]. Существуют также комбинированные способы гемостаза, когда при помощи механического сжатия тканей и последующего ультразвукового воздействия добиваются прочного закрытия сосудистого просвета [5]. Таким образом, гемостаз достигается не за счет тромбообразования, а за счет изменений коллагена и

эластина в сосудистой стенке и формирования герметичного сосудистого шва.

Среди специальных гемостатиков, также применяемых во время операций, можно выделить три основные группы: гемостатические повязки, хирургические герметики и гемостатические агенты, произведенные из компонентов крови.

Гемостатические повязки могут быть произведены на основе соединений растительного (полисахариды, производные целлюлозы), животного (коллаген и желатин) или минерального (цеолит) происхождения. Их механизм действия основан на химическом и/или механическом привлечении и агрегации тромбоцитов на поверхности раны. Хирургические герметики могут быть синтетического или полусинтетического происхождения. В присутствии физиологических жидкостей организма они поли-

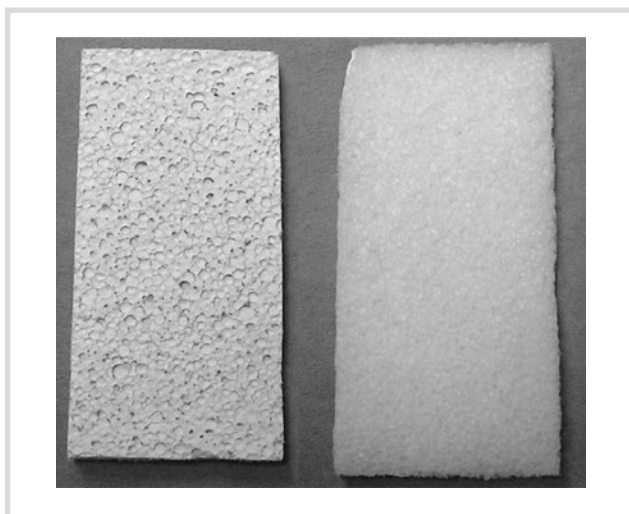


Рис. 1. Тахокомб: активная (слева) и неактивная (справа) сторона коллагеновой губки.

меризуются и становятся субстратом для инициации коагуляционного каскада [3].

Наиболее часто применяются гемостатические агенты, произведенные из дериватов крови животных или человека [6, 7]. Среди них наиболее широкое применение в мире нашли Tachocomb (TachoSil) («Nycomed Austria GmbH», Linz, Austria), artiss («Baxter International Inc.», Deerfield, IL, США), beriplast («CSL Behring», King of Prussia, PA, США), evicel («OMRIX Biopharmaceuticals Ltd», Nes-Ziona, Израиль), quixil («OMRIX Biopharmaceuticals Ltd») и tisseel («Baxter International Inc.»). Механизм их действия может быть связан как с активацией коагуляционного каскада, так и с механическим закрытием просвета сосудов за счет адгезивных свойств гемостатического агента.

Таким образом, некоторые гемостатики иницируют гемостатический каскад, в то время как другие, например Тахокомб, помимо этого еще и обеспечивают герметичность шва и укрепляют наложенные швы [3, 6, 7]. Также важно, что Тахокомб не требует специальных температурных условий хранения, стерилен и сразу после вскрытия готов к незамедлительному использованию.

Тахокомб производится на основе лошадиного коллагена с добавлением человеческого тромбина и фибриногена. Гемостатик оказывает действие за счет эффекта имитации финальных этапов естественного гемостаза, заключающихся в формировании фибринового сгустка, что позволяет достичь остановки кровотечения за 3–5 мин. Тахокомб представляет собой белую коллагеновую губку, покрытую активными ингредиентами и окрашенную с помощью рибофлавина в желтый цвет с одной стороны, для удобства применения препарата (см. рис. 1). Контроль за безопасностью применения Тахокомба осуществляется ВОЗ, которая поддерживает очень высокие стандарты контроля за биологической безопасностью продукта. В настоящее время не было зарегистрировано ни одного случая передачи социально опасных вирусных заболеваний, включая ВИЧ и гепатит С. Также не было отмечено ни одного случая развития аллергической реакции на коллаген при использовании препарата Тахокомб.

При контакте активных ингредиентов с кровью или влажными поверхностями сухое покрытие губки раство-

ряется, высвобождая фибриноген и тромбин. Последний превращает фибриноген в мономерный фибрин, который полимеризуется и под воздействием XIII фактора свертывания превращается в мягкую, но стабильную сеть. Формирующийся фибриновый матрикс обеспечивает эффективный гемостаз и герметичность. В то же время губка, имеющая «сотообразное» строение, постепенно уплотняется, таким образом обеспечивая дополнительную герметичность шва. Гемостатик Тахокомб является энзимдеградиремым и полностью резорбируется в организме через 12 нед.

Применяется Тахокомб не только для достижения гемостаза, но и с целью укрепления уже наложенных швов, профилактики их эрозирования и несостоятельности анастомозов, с целью защиты нервных окончаний, окклюзии лимфатических сосудов, а в прочих разделах хирургии — для окклюзии желчных протоков и бронхиол.

Среди большого числа работ [33], посвященных данному гемостатическому агенту, можно выделить наиболее значимые 13 рандомизированных контролируемых и 9 проспективных когортных исследований, включивших всего 2116 пациентов, среди которых у 1055 применялся Тахокомб.

Результаты данных работ [9–16] продемонстрировали, что применение Тахокомба позволяет достоверно сократить время достижения гемостаза (на 1–4 мин) и гарантировано добиваться таких результатов в 75% наблюдений по сравнению с другими стандартными методиками (33%). Было отмечено также сокращение длительности пребывания в стационаре (на 2–3, 6 дней) среди пациентов, пролеченных с использованием Тахокомба. Авторы во многом связывают сокращение сроков госпитализации с уменьшением частоты послеоперационных осложнений (на 9–60%). Так, отмечались снижение частоты перитонита и несостоятельности анастомозов, формирования послеоперационных фистул и развития серозо- и лимфоцеле, уменьшение объемов лимфорей [15–27].

В акушерстве и гинекологии описаны различные ситуации, в которых применение Тахокомба позволяет улучшить исходы хирургического лечения.

Среди наиболее интересных случаев были описаны методы укрепления точек фиксации кожного лоскута при реконструкции дистальной агенезии влагалища [28].

В противовес традиционному внутрибрюшному размещению гемостатических средств, в проведенном в 2012 г. исследовании К. Fuglsang и соавт. [30] была оценена эффективность использования фибриногеновых губок в полости матки при предлежании плаценты (*placenta praevia*). Среди 15 пациенток с массивным послеродовым кровотечением была не только подтверждена эффективность в достижении гемостаза, но при контрольной гистероскопии и ультразвуковом исследовании также было показано, что у всех пациенток не нарушалось формирование рубца на матке после кесарева сечения и не формировались внутриматочные синехии.

Важным свойством Тахокомба является его способность предотвращать лимфорею, развивающуюся после операций у пациенток онкологического профиля. Это свойство препарата было показано в нескольких исследованиях, например, результаты рандомизированного открытого проспективного исследования, проведенного Tinelli A. и соавт. показали, что в группе Тахокомба существенно реже развивалась лимфоцеле (23.3%, $n=7$) в сравнении с контрольной группой (57,1%, $n=16$) ($p=0,015$)

[32]. Результаты исследования, опубликованные Buda A. и соавт., изучавших влияние применения препарата Тахокомб на частоту возникновения послеоперационных осложнений у пациентов после паховой лимфодиссекции при гинекологических опухолях выявили существенное снижение количества дренажного отделяемого в группе Тахокомба (133 мл и 320 мл; $p < 0,001$). И снижение частоты возникновения лимфоцеле (25% и 62,5%, соответственно) (34). В 2011 г. было инициировано исследование эффективности применения препарата Тахокомб у пациенток после лимфаденэктомии по поводу онкогинекологических заболеваний различной локализации, в котором ожидаемая эффективность была определена как уменьшение симптомов лимфоцеле на 66% [31]. Основной целью данного многоцентрового слепого рандомизированного контролируемого исследования являлась оценка частоты случаев возникновения тазовых лимфоцеле с клиническими проявлениями у пациенток после открытых и лапароскопических вмешательств в исследуемой и контрольной группах. Указанное клиническое исследование было завершено в 2016 году и в ближайшее время ожидается публикация результатов.

Таким образом, использование Тахокомба в гинекологии и акушерстве возможно как при необходимости остановки кровотечения в плановых и ургентных ситуациях, так и при необходимости достижения герметичности формируемых швов.

Наибольшие технические трудности при использовании Тахокомба могут возникать при лапароскопии. Это происходит в связи с тем, что отсутствует легкий и эффективный способ проведения губки через троакар. При ее сворачивании возможно осыпание небольшого количества активных компонентов. В этой связи во втором квартале 2017 года будет зарегистрирована новая форма препарата в виде скрученной пластины, специально разработанная для использования при лапароскопических вмешательствах (рис. 2). Скрученная форма препарата Тахокомб позволяет быстро и беспрепятственно провести гемостатический материал через троакар, а также облегчает интраабдоминальное манипулирование материалом.

В целом, технология использования Тахокомба следующая. Внутренний стерильный блистер вскрывается в стерильной зоне. После извлечения губку следует смочить 0,9% раствором натрия хлорида и применить немедленно. Перед наложением губки раневая поверхность должна быть очищена от крови, дезинфицирующих и других жидкостей. Сторону, покрытую активными веществами и помеченную желтым цветом, накладывают на раневую поверхность и слегка прижимают в течение 3—5 мин. Прижимание осуществляют увлажненными перчатками или инструментами. Гемостатическая губка Тахокомб может прилипнуть к испачканным кровью перчаткам или инструментам. Этого можно избежать с помощью предварительного увлажнения хирургических инструментов и перчаток 0,9% раствором натрия хлорида. По окончании времени прижимания губки с Тахокомбом к ране следует аккуратно убрать прижимающую перчатку или инструмент. Во избежание отрыва губки от поверхности она может быть удержана на месте за один конец, например с помощью пары зажимов.



Рис. 2. Препарат Тахокомб, скрученная форма.

В случае сильного кровотечения Тахокомб можно использовать без предварительного увлажнения. Губку накладывают на раневую поверхность и слегка прижимают в течение 3—5 мин. Края раны должны быть перекрыты губкой на 1—2 см. Если для закрытия раневой поверхности требуется более одной губки, то при наложении на рану их края должны перекрывать друг друга.

Среди особых указаний при использовании Тахокомба стоит упомянуть о недопустимости внутрисосудистого применения препарата, так как при случайном попадании внутрь сосуда возможно развитие угрожающих жизни тромбозомболических осложнений. Также должно быть исключено попадание препарата в систему аутотрансфузии крови — *cell-saver*.

Применение Тахокомба во время беременности в контролируемых клинических исследованиях не изучалось, поэтому в период беременности и грудного вскармливания препарат следует применять только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Подводя итог, следует отметить, что быстрый и надежный гемостаз в акушерстве и гинекологии крайне важен для предупреждения геморрагических осложнений и связанных с ними осложнений (образования спаек, сохранения фертильности, удлинения периода пребывания в стационаре и его стоимости и т.д.). В онкогинекологии также важна профилактика образования лимфоцеле после радикальных оперативных вмешательств. Применение препарата Тахокомб позволяет улучшить исходы оперативных вмешательств, снизить время, необходимое для достижения надежного гемостаза, а также обеспечить дополнительную герметизацию тканей. Следует особо отметить, что эффективность и безопасность препарата подтверждена многочисленными клиническими исследованиями как в акушерстве и гинекологии, так и в других областях хирургии. Благоприятный профиль безопасности подтверждается более чем 10-летним опытом успешного клинического применения препарата.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Harmon DE. Cost/benefit analysis of pharmacologic hemostasis. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(Suppl 2):S21-S25.
doi: 10.1016/0003-4975(95)01079-3
2. Hartmann M, Sucker C, Boehm O, Koch A, Loer S, Zacharowski K. Effects of cardiac surgery on hemostasis. *Transfus Med Rev.* 2006;20:230-241.
doi: 10.1016/j.tmr.2006.03.003
3. Regione Emilia Romagna, Commissione Regionale Dispositivi Medici (Delibera Giunta Regionale n. 1523/2008) Emostatici locali e sigillanti chirurgici Dalle evidenze della letteratura alla pratica quotidiana. Novembre. 2012. (Accessed November 28, 2013).
http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/emostatici_novembre2012.pdf
4. Vonlanthen R, Slankamenac K, Breitenstein S, Puhan MA, Muller MK, Hahnloser D, Hauri D, Graf R, Clavien P-A. The impact of complications on costs of major surgical procedures: a cost analysis of 1200 patients. *Ann Surg.* 2011;254:907-913.
doi: 10.1097/sla.0b013e31821d4a43
5. Sundaram CP, Keenan AC. Evolution of hemostatic agents in surgical practice. *Indian J Urol.* 2010;26:374-378.
doi: 10.4103/0970-1591.70574
6. Rickenbacher A, Breitenstein S, Lesurtel M, Frilling A. Efficacy of TachoSil – a fibrin-based hemostat in different fields of surgery – a systematic review. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9:897-907.
doi: 10.1517/14712590903029172
7. Spotnitz WD, Burks S. Hemostats, sealants, and adhesive III: a new update as well as cost and regulatory considerations for components of the surgical toolbox. *Transfusion.* 2012;52:2243-2255.
doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03707.x
8. Rubio-Terrés C, Rubio-Rodríguez D. Efficiency of TachoSil in hemostasis and surgical sealing. *Pharmacoeconomics. Spanish Research Articles.* 2011;8:96-105.
9. Kakaei F, Seyyed Sadeghi MS, Sanei B, Hashemzadeh S, Habibzadeh A. A randomized clinical trial comparing the effect of different hemostatic agents for hemostasis of the liver after hepatic resection. *HPB Surg.* 2013;1:5.
doi: 10.1155/2013/587608
10. Fischer L, Seiler CM, Broelsch CE, de Hemptinne B, Klempnauer J, Mischinger HJ. Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: an open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery.* 2011;149:48-55.
doi: 10.1016/j.surg.2010.02.008
11. Bajardi G, Pecoraro F, Mirabella D. Efficacy of TachoSil patches in controlling Dacron suture-hole bleeding after abdominal aortic aneurysm open repair. *J Cardiothorac Surg.* 2009;4:iss.1.
doi: 10.1186/1749-8090-4-60
12. Maisano F, Kjærgård HK, Bauernschmitt R, Pavie A, Rábago G, Laskar M, Marstein JP, Falk V. TachoSil surgical patch versus conventional hemostatic fleece material for control of bleeding in cardiovascular surgery: a randomised controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36:708-714.
doi: 10.1016/j.ejcts.2009.04.057
13. Siemer S, Lahme S, Altziebler S, Machtens, Strohmaier W, Wechsels H-W, Goebell P, Schmeller N, Oberneder R, Stolzenburg J-U, Becker H, Lüftenegger W, Tetens V, Poppel HV. Efficacy and safety of TachoSil as hemostatic treatment versus standard suturing in kidney tumour resection: a randomised prospective study. *Eur Urol.* 2007;52:1156-1163.
doi: 10.1016/j.eururo.2007.04.027
14. Frilling A, Stavrou GA, Mischinger HJ, de Hemptinne B, Rokkjaer M, Klempnauer J, Thörne A, Gloor B, Beckebaum S, Ghaffar MFA, Broelsch CE. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as hemostatic agent during liver resection: a randomised prospective trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2005;390:114-120.
doi: 10.1007/s00423-005-0543-x
15. Anegg U, Rychlik R, Smolle-Jüttner F. Do the benefits of shorter hospital stay associated with the use of fleece-bound sealing outweigh the cost of the materials? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;7:292-296.
doi: 10.1510/icvts.2007.162677
16. Droghetti A, Schiavini A, Muriana P, Folloni A, Picarone M, Bonadiman C, Sturani C, Paladini R, Muriana G. A prospective randomized trial comparing completion technique of fissures for lobectomy: stapler versus precision dissection and sealant. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:383-391.
doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.04.014
17. Filosso PL, Ruffini E, Sandri A, Lausi PO, Giobbe R, Oliaro A. Efficacy and safety of human fibrinogen-thrombin patch (TachoSil) in the treatment of postoperative air leakage in patients submitted to redo surgery for lung malignancies: a randomized trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16:661-666.
doi: 10.1093/icvts/ivs571
18. Montorsi M, Zerbi A, Bassi C, Capussotti L, Coppola R, Sacchi M, Italian Tachosil Study Group. Efficacy of an absorbable fibrin sealant patch (TachoSil) after distal pancreatectomy: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg.* 2012;256:853-860.
doi: 10.1097/sla.0b013e318272dec0
19. Pilone V, Di Micco R, Monda A, Villamaina E, Forestieri P. Use of Tachosil in bariatric surgery: preliminary experience in control of bleeding after sleeve gastrectomy. *Minerva Chir.* 2012;67:241-248.
20. Marta GM, Facciolo F, Ladegaard L, Dienemann H, Csekeo A, Rea F, Dango S, Spaggiari L, Tetens V, Klepetko W. Efficacy and safety of TachoSil versus standard treatment of air leakage after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:683-689.
doi: 10.1016/j.ejcts.2010.03.061
21. Cormio L, Perrone A, Di Fino G, Ruocco N, De Siati M, de la Rosette J, Carrieri G. TachoSil sealed tubeless percutaneous nephrolithotomy to reduce urine leakage and bleeding: outcome of a randomized controlled study. *J Urol.* 2012;188:145-150.
doi: 10.1016/j.juro.2012.03.011
22. De Rosa P, Valeriani G, Barbato G, Cerbone V, Ciccone M, Russo E, Vicedomini D. Postexplant residual cavity hemostasis with a TachoSil patch. *Transplant Proc.* 2011;43:1069-1071.
doi: 10.1016/j.transproceed.2011.01.134
23. Pavlik Marangos I, Rosok BI, Kazaryan AM, Rosseland AR, Edwin B. Effect of TachoSil patch in prevention of postoperative pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:1625-1629.
doi: 10.1007/s11605-011-1584-9
24. De Stefano A, Bettarini F, Di Mare G, Neri A. Enteric anastomosis and Tachosil. *Minerva Chir.* 2011;66:183-188.
25. Briceño J, Naranjo A, Ciria R, Díaz-Nieto R, MD; Sánchez-Hidalgo J-M, Luque A, Rufián S, López-Cillero P. A prospective study of the efficacy of clinical application of a new carrier-bound fibrin sealant after liver resection. *Arch Surg.* 2010;145:482-488.
doi: 10.1001/archsurg.2010.62
26. Padillo J, Arjona-Sánchez A, Ruiz-Rabelo J, Regueiro JC, Canis M, Rodríguez-Benot A. Human fibrinogen patches applica-

- tion reduces intra-abdominal infectious complications in pancreas transplant with enteric drainage. *World J Surg.* 2010;34:2991-2996. doi: 10.1007/s00268-010-0774-z
27. Rena O, Papalia E, Mineo TC, Massera F, Pirondini E, Turello D, Casadio C. Air-leak management after upper lobectomy in patients with fused fissure and chronic obstructive pulmonary disease: a pilot trial comparing sealant and standard treatment. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9:973-977. doi: 10.1510/icvts.2009.202770
 28. Ugur MG, Balat O, Ozturk E, Bekerecioglu M, Dikensoy E. Pitfalls in diagnosis and management of distal vaginal agenesis: 10-year experience at a single centre. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.* 2012;163:1:85-90. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.03.024
 29. Angioli R, Plotti F, Ricciardi R, Terranova C, Zullo MA, Damiani P, Montera R, Guzzo F, Scaletta G, Muzii L. The use of novel hemostatic sealant (Tisseel) in laparoscopic myomectomy: a case-control study. *Surgical Endoscopy.* 2012;26:7:2046-2053. doi: 10.1007/s00464-012-2154-2
 30. Fuglsang K, Petersen LK. New local hemostatic treatment for postpartum hemorrhage caused by placenta previa at cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:1:1346-1349. doi: 10.3109/00016349.2010.485630
 31. Grimm G, Polterauer S, Helmy S, Cibula D, Zikan M, Reinthaller A, Tempfer C. A collagen-fibrin patch (Tachosil) for the prevention of symptomatic lymphoceles after pelvic lymphadenectomy in women with gynecologic malignancies: a randomized clinical trial, *BMC. Cancer.* 2014;14:635. Published online 2014 Aug 30. doi: 10.1186/1471-2407-14-635
 32. Tinelli A, Giorda G, Manca C, Pellegrino M, Prudeniano R, Guido M, Dell'Edera D, Malvasi A. Prevention of lymphocele in female pelvic lymphadenectomy by a collagen patch coated with human coagulation factors: a pilot study. *J Surg Oncol.* 2012;105:835-40.
 33. Giorgio L Colombo et al. Economic and outcomes consequences of TachoSil: a systematic review. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10: 569-576.
 34. Buda A, Fruscio R, Pirovano C, Signorelli M, Betti M, Milani R. The use of TachoSil for the prevention of postoperative complications after groin dissection in cases of gynecologic malignancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117:217-9.