

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

С.В. Власов, А.А. Пронских

ФГЛПУ «Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, РФ

Представлены результаты исследования по изучению эффективности и безопасности интраоперационного применения транексама в сравнении с аутоплазмой у пациентов с планируемой операционной кровопотерей и высоким риском развития венозного тромбоза. В исследование включено 107 пациентов, поступивших для операции тотального эндопротезирования коленного сустава. В основной группе ($n=55$) во время операции всем пациентам вводился транексам в дозе 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии. Больным группы сравнения ($n=52$) интраоперационно проводилась гемодилюция аутоплазмой. Исследовали показатели гемостаза (АЧТВ, МНО, РФМК, D-димер), а также индекс лизиса до операции и в послеоперационном периоде. Ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей проводили до операции и через 4–5 дней после нее. Объем интраоперационной кровопотери в группах не различался. В послеоперационном периоде в основной группе дренажная потеря была более чем в 2 раза меньше, чем в группе сравнения ($p=0,037$). В послеоперационном периоде у пациентов обеих групп происходило статистически значимое увеличение показателей РФМК и D-димера. Однако после применения транексама нарастание содержания продуктов лизиса фибрина было достоверно менее выраженным, чем в группе сравнения. Согласно результатам УЗИ вен нижних конечностей тромбоз дистальных вен имел место только у двух пациентов группы сравнения, тогда как в основной группе тромбозов зарегистрировано не было.

Ключевые слова: венозные тромбозы, кровопотеря, ингибиторы фибринолиза, транексам, аутоплазма.

Use of Tranexamic Acid at Knee Joint Arthroplasty

S.V. Vlasov, A.A. Pronskikh

Results of comparative study of the efficacy and safety of intraoperative application of tranexam versus autoplasm in patients with planned surgical blood loss and high risk of venous thrombosis development has been presented. One hundred seven patients admitted for total knee replacement were divided into 2 groups. In the main group (55 patients) intraoperative intravenous infusion of 10 mg/kg tranexam were used. In the control group (52 patients) intraoperative hemodilution with autoplasm was performed. Hemostasis indices (APTT, INR, SFMC, D-dimer) and lysis index were studied before surgery and in postoperative period. Ultrasound scanning of lower extremity veins was performed before surgery and in 4–5 days after intervention. The volume of intraoperative blood loss in two groups did not differ. In the postoperative period the drainage blood loss in the main group was more than twice lower as compared to the control group ($p=0,037$). In postoperative period statistically significant increase in SFMC and D-dimer indices was noted in both groups. However after tranexam application the increase in fibrin lysis products content was reliably less marked than in control group. US investigation of lower extremities showed distal veins thrombosis in 2 patients from control group and no cases of thrombosis in the main group.

Key words: venous thrombosis, blood loss, fibrinolysis inhibitors, tranexam, plasma.

При эндопротезировании коленного сустава (ЭКС) большое количество крови пациент теряет в послеоперационном периоде в виде дренажной и скрытой (в виде гематом) кровопотери [1]. Послеоперационная кровопотеря по объему в 35 раз превышает интраоперационную и приводит к развитию гиповолемии, анемии, нарушениям гемодинамики, повышению потребности в геотрансфузиях. В целом суммарная кровопотеря в течение суток нередко превышает 20–25% объема циркули-

рующей крови, что в конечном итоге ухудшает течение послеоперационного периода и результаты лечения. Одной из основных причин послеоперационной кровоточивости является активация фибринолиза [2, 3]. Первично эта реакция носит компенсаторный характер и является ответной на повышение гемостатического потенциала крови в зоне повреждения тканей, однако вследствие значительного поступления в кровь цитокинов и других веществ, прямо или опосредованно усиливаю-

щих процессы протеолиза, она может стать чрезмерной и препятствовать окончательному гемостазу. Разные авторы отмечают, что во время кровотечений уровень фибринолитической активности крови больных выше по сравнению с таковым в отсутствие кровотечения [4]. Именно этим обосновывается эффективность препаратов транексамовой кислоты при их купировании. У подавляющего большинства больных послеоперационная кровоточивость не имеет системного характера и отмечается только в ране, однако этот факт не уменьшает ее клинического значения. Учитывая данные обстоятельства, в хирургии, гинекологии и ортопедии с целью уменьшения объема кровопотери используются лекарственные средства, блокирующие избыточный фибринолиз. Однако возникающие при этом изменения гемостаза могут повысить риск развития тромбозомболических осложнений, который и без того при ЭКС является очень высоким. Это обусловлено особенностями оперативного вмешательства и частым применением кровоостанавливающего турникета на бедро пациента во время операции [5, 6]. Остается до конца не изученным риск развития тромботических осложнений при данной патологии.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности интраоперационного применения ингибитора фибринолиза — препарата «Транексам» в сравнении с аутоплазмой у пациентов с планируемой операционной кровопотерей и высоким риском развития венозного тромбоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 107 пациентов с гонартрозом, поступивших для проведения ЭКС (24 мужчины и 83 женщины). Возраст пациентов варьировался от 47 до 69 лет (в среднем составил $61 \pm 5,7$ года). В соответствии с результатами ранее проведенных исследований [6] с целью снижения риска развития послеоперационных венозных тромбозов и точности оценки кровопотери пациентам в интраоперационном периоде не накладывался кровоостанавливающий жгут на бедро.

Критерии исключения из исследования: инфаркт миокарда и его последствия, тромбофлебит и посттромбофлебитический синдром, нарушение цветового зрения, гематурия и почечная недостаточность, анемия.

В зависимости от проводимой инфузионно-трансфузионной терапии во время ЭКС пациенты были разделены на 2 группы. Распределение по группам проводилось при первом посещении пациентом врача и зависело от дня недели госпитализации. Основную группу составили 55 пациентов, которым во время операции проводили внутривенную инфузию транексама. Согласно рекомендациям [1] транексамовую кислоту при ЭКС вводят в дозе 10–15 мг/кг перед снятием жгута. Однако в нашем исследовании кровоостанавливающий жгут на бедро не накладывался. Поэтому мы

инфузировали транексам в дозе 10 мг/кг в течение 20 мин в начале операции. Скорость внутривенного введения транексама не должна превышать 100 мг в 1 мин, так как более быстрое введение может вызвать гипотонию и головокружение [7]. Кровопотерю восполняли препаратами гидроксипроксиэтилкрахмала 130/0,4 (6% волювен 500 мл) и полиионными растворами (10–15 мл/кг). При этом максимально ограничивали применение донорских компонентов крови для снижения риска гемотрансфузионных осложнений.

В группу сравнения вошли 52 пациента, которым проводилась интраоперационная гемодилуция аутоплазмой. Предварительно им выполняли 1–2 сеанса двойного дискретного плазмафереза (500–600 мл за сеанс) с минимальным интервалом между сеансами 3 дня. Аутоплазму замораживали и хранили при -20°C . Реинфузию аутоплазмы осуществляли в наиболее травматичный момент операции.

За 12 ч до оперативного вмешательства всем пациентам обеих групп вводили низкомолекулярный гепарин (клексан 40 мг) подкожно для уменьшения исходного гиперкоагуляционного синдрома. Инъекции клексана производились с 20.00 до 22.00 в зависимости от очередности пациента в операционном плане. Повторную инъекцию препарата больные получали через 8–10 ч после операции, а затем ежедневно 1 раз в сутки.

Операции выполняли под спинномозговой анестезией 0,5% маркаином в дозе 2–3 мл на уровне L2–L4 в сочетании с мониторируемой седацией пропофолом в дозе 100–200 мг/ч путем непрерывной аппаратной инфузии. После окончания операции пациентов переводили в палату пробуждения, где контролировали их общее состояние, отделяемое по дренажам и продолжали лечение. Снижение концентрации гемоглобина менее 80 г/л считали показанием к гемотрансфузии. Для больных с сопутствующей ИБС, с возникшими после операции ЭКГ-признаками нарушения перфузии или трофики миокарда, нижней допустимой границей уровня гемоглобина, служащей показанием к переливанию донорских эритроцитсодержащих сред, считали 100 г/л.

Для общей оценки состояния системы гемостаза применяли метод тромбоэластографии (ТЭГ), который является общепринятым для интегральной оценки процессов, происходящих в крови или в плазме при тромбообразовании и последующем лизисе тромба (см. рисунок) [8]. Исследование проводили на тромбоэластографе фирмы «Haemoscope corporation» (США). Регистрировали и анализировали следующие показатели ТЭГ:

R — время с момента, когда образец был помещен в анализатор до момента образования первых нитей фибрина;

K — время с момента начала образования сгустка до достижения фиксированного уровня прочности сгустка (амплитуды 20 мм);

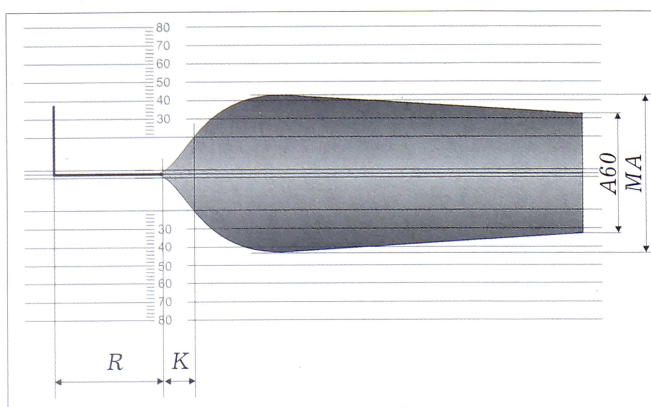


Схема расчета показателей ТЭГ.

МА — максимальную амплитуду, которая характеризует максимум динамических свойств соединения фибрина и тромбоцитов и отражает максимальную прочность сгустка;

A60 — амплитуду ТЭГ через 60 мин;

ИЛ — индекс лизиса, который определяли по формуле: $ИЛ = A60 / МА \cdot 100$. Данный показатель является характеристикой процесса растворения сгустка — лизиса, при этом снижение величины ИЛ указывает на нарастание фибринолиза.

На коагулометре STA Compact (Франция) исследовали следующие показатели коагуляционного звена гемостаза: протромбиновое время в виде международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового индекса (ПТИ); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); концентрацию фибриногена (Фг). Растворимые комплексы фибрин-мономера (РФМК) определяли с помощью ортофенантренового теста на планшете. Исследования проводили в венозной крови за сутки до операции, до применения клексана и через сутки после операции.

Ультразвуковое цветное картирование для выявления тромбов вен нижних конечностей осуществляли с помощью ультразвуковой системы Acuson-128XP/10C (США). Исследования проводили до операции и через 7 дней после оперативного вмешательства.

Результаты выполненных исследований подвергнуты статистической обработке в программах «Биостат» и «STATISTICA 6.0». Нормальность распределения показателей в группах проверяли с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Поскольку распределение выборки приближалось к нормальному, результаты проведенного исследования представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (δ). Для изучения внутригрупповых и межгрупповых различий применяли *t*-критерий Стьюдента и χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность операций в группах не различалась и составила $78,2 \pm 9,1$ мин. В среднем доза транексама соответствовала $806,5 \pm 98,3$ мг. На заклю-

чительном этапе операции осуществляли дополнительный гемостаз путем электрокоагуляции, устанавливали дренаж, ушивали рану, накладывали давящую повязку.

Кровопотеря в группах была сопоставима, при этом интраоперационная кровопотеря была несколько меньше после применения гемодилюции аутоплазмой. Введение транексамовой кислоты приводило к статистически значимому снижению объема послеоперационной кровопотери более чем в 2 раза (табл. 1), что согласуется с данными других авторов [1, 9].

Показатели клеточного состава крови статистически значимо снижались в течение 5 дней после операции, что было связано с кровопотерей. Уровень гемоглобина снизился со $130,8 \pm 10,1$ до $98,2 \pm 14,7$ г/л в основной группе и со $128,5 \pm 17,5$ до $99,2 \pm 21,1$ г/л в группе сравнения, эритроциты — с $4,38 \pm 0,39$ до $3,03 \pm 0,47 \cdot 10^{12}$ /л и с $4,41 \pm 0,35$ до $3,08 \pm 0,55 \cdot 10^{12}$ /л соответственно. Показатель гемоглобина на 4–5-е сутки после операции ряд исследователей использовали для оценки и расчета скрытой кровопотери [1]. Однако ни одному из пациентов обеих групп донорская гемотрансфузия не потребовалась. Возможно, это связано с относительно высоким исходным уровнем гемоглобина у большинства больных (выше 130 г/л). Статистически значимых различий показателей клеточного состава крови на 5-е сутки в группах получено не было. Это доказывает, что кровосберегающий эффект транексамовой кислоты сопоставим с таковым интраоперационно введенной свежезамороженной аутоплазмы, резервированной ранее.

Результаты исследований гемостаза показали, что после операции в обеих группах происходило статистически значимое увеличение МНО (табл. 2). Обратные изменения претерпел ПТИ, однако изменения были достоверно не значимы. Это может объясняться гемодилюцией и применением низкомолекулярных гепаринов в премедикацию. Отмечалось статистически значимое увеличение показателей РФМК и D-димера у пациентов в обеих группах. Однако после применения транексама нарастание содержания продуктов лизиса фибрина было достоверно меньшим (РФМК на 65%, D-димер в 2,3 раза), чем в группе сравнения (в 2,9 и 6 раз соответственно). Эти данные свидетельствуют о его действии как ингибитора фибринолиза.

Результаты ТЭГ подтвердили эффективность транексама (табл. 3). Если фибринолитическая ак-

Табл. 1. Объем периоперационной кровопотери в группах (M±δ)

Кровопотеря	Основная группа	Группа сравнения
Интраоперационная, мл	$438,2 \pm 72,8$	$365,8 \pm 69,6$
Дренажная, мл	$158,6 \pm 82,2^{\circ}$	$349,9 \pm 162,7$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: $^{\circ}$ — достоверность различий показателей между группами, $p < 0,05$.

Табл. 2. Показатели гемостаза у пациентов до и после ЭКС в группах ($M \pm \delta$)

Показатель	Основная группа (n=55)		Группа сравнения (n=52)	
	до операции	после операции	до операции	после операции
Фг, г/л	3,78±0,42	4,81±0,67*	3,81±0,54	4,88±0,7*
АЧТВ, с	35,3±4,2	37,6±6,4	34,9±5,1	35,6±6,4
МНО	0,88±0,05	1,02±0,07*	0,89±0,04	1,01±0,07*
ПТИ, %	106,2±4,5	99,3±3,7	107,1±8,3	105,7±5,8
РФМК · 10 ⁻² , г/л	9,8±4,27	16,2±3,6°	8,2±2,42	23,8±4,26*
D-димер, мг/л	0,3±0,12	0,7±0,09**	0,3±0,11	1,8±0,3*

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — достоверность различий по сравнению с исходным показателем, $p < 0,05$.

Табл. 3. Показатели ТЭГ пациентов до и после ЭКС в группах ($M \pm \delta$)

Показатель	Основная группа (n=55)		Группа сравнения (n=52)	
	до операции	после операции	до операции	после операции
R, мин	8,6±1,72	8,2±1,23	8,5±1,81	8,3±1,58
K, мин	4,7±1,2	3,8±1,12	4,5±1,72	3,9±0,93
МА, мм	44,2±3,81	39,4±5,42	45,6±5,58	48,4±6,64
ИЛ, %	53±6,1	48±5,8°	56±6,7	32±7,2*

тивность у пациентов группы сравнения возросла на 20% (снижение ИЛ с $56 \pm 6,7$ до $32 \pm 7,2\%$), то у пациентов, принимавших транексам — лишь на 5% ($p=0,048$). При этом направленность изменения ИЛ была различной, у некоторых пациентов активность фибринолиза уменьшилась, но не более чем на 10%. Вероятно, это связано и с изменением величины максимальной прочности сгустка (МА) после операции. Эти данные позволяют заключить, что транексам не полностью блокирует фибринолитическую активность, а лишь препятствует ее чрезмерному развитию.

По результатам дуплексного сканирования вен нижних конечностей после ЭКС было выявлено лишь 2 случая тромбоза глубоких вен голени (суральная вена и одна из парных задних большеберцовых вен), при этом оба (3,8%) — из группы сравнения, что оказалось неожиданным. Возможно, низкая частота венозных тромбозов связана с исключением из данного исследования пациентов с ИБС, имеющих высокий риск развития тромбозов, а также пациентов с исходным тромбофлебитом и посттромбофлебитическим синдромом. Группы значимо не различались по частоте тромботических осложнений ($\chi^2=0,569$, $df-1$, $p=0,451$).

Лабораторно у пациентов, принимавших транексам, не отмечалось усиления коагуляционного синдрома. Во время операции сохранялась стабильная гемодинамика, не возникало необходимости в трансфузиях компонентов гомологичной и аллогенной крови. При этом известно, что транексам является ингибитором не только плазмина и, как следствие, фибринолиза, но и других протеаз, к которым относятся факторы свертывания и многие биологически активные вещества.

При таких травматичных операциях, как тотальное ЭКС в зоне альтерации сразу же выделяются медиаторы воспаления (брадикинин, метаболиты арахидоновой кислоты, биогенные амины и др.), нейропептиды (субстанция P, нейрокинин A), катехоламины, которые повышают чувствительность ноцицепторов к механическим и термическим раздражениям (первичная гипералгезия). В связи с этим ряд авторов предлагают использовать транексамовую кислоту наряду с глюкокортикоидными и нестероидными противовоспалительными средствами в качестве ингибиторов локального и системного воспаления и соответственно воспалительного ответа [10], в том числе и для профилактики тромбообразования. Применение транексама может оказывать подобное действие, усиливая анестезиологическую защиту, однако это требует дальнейшего изучения.

Таким образом, результаты, полученные в ходе открытого проспективного рандомизированного исследования, свидетельствуют о том, что транексамовая кислота может использоваться для уменьшения кровопотери при протезировании коленного сустава у пациентов, не имеющих в анамнезе тромбофилию. Для получения такого эффекта при плановых оперативных вмешательствах может быть достаточно однократной внутривенной инфузии транексамовой кислоты в дозе 10 мг/кг в течение 20 мин в начале операции. Возможно, транексамовая кислота не только препятствует чрезмерному фибринолизу, но и тормозит выброс других медиаторов воспаления и за счет уменьшения системного воспалительного ответа предотвращает развитие венозных тромбозов.

ВЫВОДЫ

1. Применение транексама в дозе 10 мг/кг у пациентов во время ЭКС позволяет статистически значимо уменьшить послеоперационную кровопотерю и исключить применение донорской гемотрансфузии за счет коррекции патологического повышения фибринолитической активности крови.

2. Использование транексама в указанной дозе не сопровождается увеличением риска тромбозных осложнений после ЭКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Карпов И.А., Теплых Б.А., Смолькин Д.А. Кровосберегающий эффект транексамовой кислоты при протезировании коленного сустава. Общая реаниматология. 2008; IV (6): 21–24.
2. Ellis M.H., Fredman B., Zohar E., Ifrach N., Jedeikin R. The effect of tourniquet application, tranexamic acid, and desmopressin on the procoagulant and fibrinolytic systems during total knee replacement. J. Clin. Anesth. 2001; 13: 509–513.
3. Mahdy M., Webster N.R. Perioperative systemic haemostatic agents. Br. J. Anaesth. 2004; 93 (6):842–858.
4. Gunaydin B., Z. Ozkose, S. Pezek. Recombinant activated factor VII and epsilon aminocaproic acid treatment of a patient with Glanzmann's thrombasthenia for nasal polypectomy. J. Anesth. 2007; 21 (1): 106–107.
5. Копенкин С.С., Мусеев С.В. Профилактика венозных тромбозных осложнений при эндопротезировании суставов. Хирургия. 2006; 1: 36–39.
6. Власов С.В., Сафронов Н.Ф., Власова И.В., Тлеубаева Н.В. Факторы риска тромбозных осложнений при эндопротезировании коленного сустава. Политравма. 2009; 2: 36–41.
7. Tengborn L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders. Treatment of Hemophilia. 2007; 42: 15.
8. Pan Y. Z., Wu B. M., Hong X. S. The clinical significance of platelet activation during exercise-induced myocardial ischemia. Chung Hua Nei Ko Tsa Chih. 1994; 33 (2): 106–108.
9. Zufferey P., Merquiol F., Laporte S., Decousus H., Mismetti P., Auboyer C. et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? Anesthesiology. 2006; 105 (5): 1034–1046.
10. Бессонов С.В., Орлецкий А.К., Кассиль В.Л. Особенности анестезиологического обеспечения эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. Вестн. травматол. ортопед. 2005; 1: 85–90.

Сведения об авторах: Власов С.В. — канд. мед. наук, врач-анестезиолог; Пронских А.А. — доктор мед. наук, зам. директора по хирургической помощи.

Для контактов: Власов Сергей Валерьевич. 652509, г. Ленинск-Кузнецкий, микрорайон 7, 1-81. Тел.: 8 (38456) 9-54-68. E-mail: svlasof@rambler.ru.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статей в редакцию просим обращать особое внимание на правильность представления материала.

Все термины и определения должны быть научно достоверны, их написание (как русское, так и латинское) должно соответствовать «Энциклопедическому словарю медицинских терминов» (в 3-х томах, под ред. акад. Б.В. Петровского).

Лекарственные препараты должны быть приведены только в международных непатентованных названиях, которые употребляются первыми, затем в случае необходимости приводятся несколько торговых названий препаратов, зарегистрированных в России (в соответствии с информационно-поисковой системой «Клифар-Госреестр» [Государственный реестр лекарственных средств]).

Желательно, чтобы написание ферментов соответствовало стандарту Enzyme Classification, названия наследуемых или семейных заболеваний—международной классификации наследуемых состояний у человека (Mendelian Inheritance in Men [http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim]).

Названия микроорганизмов должны быть выверены в соответствии с «Энциклопедическим словарем медицинских терминов» (в 3 томах, под ред. акад. Б.В. Петровского) или по изданию «Медицинская микробиология» (под ред. В.И. Покровского).

Написание Ф.И.О. авторов, упоминаемых в тексте, должно соответствовать списку литературы.

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.