

© Коллектив авторов, 2009

## КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИЙ ЭФФЕКТ ТРАНЕКСАМА ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Н.И. Аржакова, А.И. Бернакевич, Е.В. Шушпанова

ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова  
Росмедтехнологий», Москва

*Проведено изучение эффективности (по результатам оценки кровесберегающего действия) и безопасности применения транексамовой кислоты (отечественный антифибринолитический препарат Транексам) при операциях эндопротезирования тазобедренного сустава. Проанализированы периоперационная кровопотеря (операционная + послеоперационная кровопотеря по дренажам в течение 24 ч), потребность в гемотрансфузии, лабораторные показатели (гемоглобин, гематокрит, коагулограмма) до и после операции у 43 больных — у 20 пациентов, получавших Транексам в дозе 4 г в сутки (основная группа) и у 23 больных, не получавших антифибринолитических препаратов (контрольная группа). В основной группе отмечено достоверное уменьшение по сравнению с контрольной периоперационной кровопотери, меньшее снижение уровня гемоглобина и меньшая потребность в переливании донорской плазмы. Безопасность препарата доказана отсутствием признаков тромбоза при ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей.*

**Ключевые слова:** Транексам (транексамовая кислота), эндопротезирование тазобедренного сустава, антифибринолитическое действие, кровесберегающий эффект.

### *Blood Saving Effect of Tranexame at Hip Joint Replacement*

*N.I. Arzhakova, A.I. Bernakevich, E.V. Shushpanova*

*Study of the efficacy (by the results of blood saving action assessment) and application safety of tranexamic acid (home antifibrinolytic drug Tranexame) at hip arthroplasty was performed. Perioperative blood loss (intraoperative + postoperative blood loss by drainages during 24 hours), need in hemotransfusion, laboratory indices (hemoglobin, hematocrit, coagulograms) before and after operation were analyzed in 43 patients. Twenty patients received 4 g of Tranexame daily (main group) and 23 patients did not receive antifibrinolytic drugs. In the main group reliable decrease in blood loss as compared with control perioperative one, lower decrease of hemoglobin level and less need for donor plasma transfusion (in combination with autodonor blood and other blood savings methods) was noted. Safety of the drug was proved by the absence of thrombosis signs at ultrasonography of lower extremities vessels.*

**Key words:** Tranexame (tranexamic acid), hip joint replacement, antifibrinolytic action, blood saving effect.

Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов нередко сопровождается значительной кровопотерей, требующей трансфузии компонентов донорской крови, что, в свою очередь, связано не только с риском посттрансфузионных осложнений, передачи различных вирусов, но и с опасностью развития иммунодепрессии [20]. Последнему аспекту придается особое значение, так как иммунодепрессия ассоциируется с ростом числа послеоперационных инфекционных осложнений и увеличивает сроки пребывания пациента в хирургическом стационаре [6, 7, 13, 16].

Одной из причин «нехирургического» кровотечения при эндопротезировании крупных суставов считают нарушения в системе гемостаза в результате развития гиперфибринолиза. Установлено, что при эндопротезировании тазобедренного сустава

развитие гиперфибринолиза инициируется непосредственно хирургической травмой [17, 18]. В процессе активации фибринолиза происходит последовательное асимметричное расщепление фибриногена и фибрина на низкомолекулярные фрагменты, получившие название продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ). Обладая выраженным антикоагулянтным действием, образовавшиеся ПДФ значительно усугубляют расстройства в звеньях цепи гемостаза — формируется геморрагический синдром [1].

Применение антифибринолитических средств позволяет ингибировать чрезмерную активацию фибринолитической системы и тем самым существенно снизить кровоточивость тканей как во время, так и после операции. В результате уменьшается объем кровопотери и потребность в трансфу-

зии донорских эритроцитов [19]. В настоящее время в клинической практике используются следующие группы антифибринолитических препаратов: апротинин,  $\Sigma$ -аминокапроновая кислота, за рубежом — транексамовая кислота. Не все системные антифибринолитики обладают одинаковой эффективностью, а их клиническое применение имеет ряд особенностей [15]. Так, назначение апротинина, несмотря на его явное клиническое действие, сопряжено с риском развития реакций гиперчувствительности немедленного типа (особенно при повторном введении), острой почечной недостаточности; кроме того, применение этого препарата может быть ограничено его высокой стоимостью [8, 10, 19]. Напротив, низкая цена  $\Sigma$ -аминокапроновой кислоты определяет ее широкое применение в повседневной практике, однако эффективность данного препарата признается не всеми исследователями [9, 21].

Транексамовая кислота является антифибринолитическим средством, ингибирующим активацию плазминогена и его превращение в плазмин [2]. В литературе опубликованы результаты проспективных рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности транексамовой кислоты при протезировании коленного сустава. Все исследования свидетельствуют о том, что плановое использование транексамовой кислоты при протезировании коленного сустава обеспечивает статистически значимый кровесберегающий эффект, позволяет уменьшить объем дренажных потерь и потребность больных в гемотрансфузиях [3–5, 12]. Оптимальной оказалась доза транексама 10–15 мг/кг перед снятием турникета и повторные введения болюсно в той же дозе через 3–6 ч или в виде постоянной инфузии по 1 мг/кг в час в течение 12 ч. Транексамовая кислота обладает оптимальным соотношением цена—эффективность, а ее клиническое применение не сопровождается увеличением частоты тромбозов и тромбоэмболических осложнений, что имеет решающее значение, особенно в ортопедической практике [11, 14, 21].

Целью нашей работы было изучение эффективности (по результатам оценки кровесберегающего действия) и безопасности транексамовой кислоты («Транексам») при операциях эндопротезирования тазобедренного сустава.

Задачами исследования являлись:

1. Оценка кровесберегающего действия транексамовой кислоты («Транексам») на основании:

изменения объема периоперационной кровопотери;

— изменения потребности в периоперационной гемотрансфузии.

2. Определение влияния транексамовой кислоты («Транексам») на показатели коагулограммы и фибринолитическую активность плазмы крови.

3. Оценка безопасности применения транексамовой кислоты («Транексам») на основании:

- частоты развития аллергических реакций;
- частоты развития тромбозов (по данным инструментального исследования вен нижних конечностей на 10–12-е сутки после оперативного вмешательства);
- частоты развития иных нежелательных явлений (гипотензия, тахикардия, бронхоспазм, судороги, нарушение цветового зрения, рабдомиолиз, миоглобинурия и др.).

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 43 пациента, которым производилось эндопротезирование тазобедренного сустава в ЦИТО им. Н.Н. Приорова. В соответствии с целью и задачами исследования больные были разделены на две группы:

1-я (основная) группа — применение Транексама (ООО «МИР-ФАРМ», Россия) — внутривенное введение в дозе 1000 мг в течение 20 мин после индукции анестезии и далее трижды в дозе 1000 мг каждые 3 ч включая послеоперационный период (23 больных);

2-я (контрольная) группа — лечение без применения антифибринолитических препаратов (20 больных).

Исследуемые группы не различались по половой и возрастной структуре, антропометрическим данным, физическому статусу, характеру и продолжительности оперативного вмешательства (табл. 1). Все оперативные вмешательства проводились в условиях общей эндотрахеальной анестезии, в качестве базового ингаляционного анестетика использовался севофлуран.

В периоперационном периоде применяли различные методы кровесбережения: аутодонорство, аппаратную реинфузию, реинфузию дренажной крови (табл. 2). Показанием к трансфузии донорской эритроцитной массы являлся уровень гемоглобина/гематокрита 70–80 г/л/25–27% для пациентов без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, 90–100 г/л/30% для пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и др.). Показанием к трансфузии свежезамороженной плазмы служили кровопотери более 25% объема циркулирующей крови в интраоперационном периоде и дренажные потери с темпом более 200 мл/ч.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводили профилактику тромбоэмболических осложнений низкомолекулярными гепаринами (фраксипарин) в суточной дозе 0,6–0,9–1,2 мл в зависимости от массы тела, продолжительность профилактики — до выписки больного из стационара.

Эффективность антифибринолитической терапии оценивали по клиническим и лабораторным показателям: объему периоперационной кровопотери (интраоперационная + послеоперационная кровопотери по дренажам через 24 ч после операции), показателям гемоглобина и гематокрита

**Табл. 1.** Характеристика исследуемых групп больных

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Пол: м/ж	10/13	12/8
Возраст, лет	52,4±12,5	52,5±8,4
Масса тела, кг	77,4±12,8	82,6±19,5
Рост, см	168,1±8,4	173,2±9,4
Оценка физического состояния пациента по классификации Американо-общества анестезиологов, 1/2 классы, число больных	3/20	4/16
Длительность операции, мин	61,5±22,3	51,6±15,7
Длительность анестезии, мин	84,1±21,4	78,5±15,8

(исходные данные — до введения антифибринолитика, в конце операции, через 24 ч после операции), показателям коагулограммы, фибринолитической активности плазмы крови и числу тромбоцитов (исходные данные — до введения антифибринолитика, через 24 ч после операции). Кроме того, фиксировали потребность в периперационной гемотрансфузии (количество в миллилитрах) эритроцитной массы, свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы, криопреципитата, включая аутокомпоненты крови, если осуществлялось аутодонорство.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с определением средней арифметической (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Для оценки количественных результатов использовали критерий Стьюдента и поправку Бонферрони, для анализа побочных эффектов — критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

**Периперационная кровопотеря.** При анализе полученных данных обращает на себя внимание тот факт, что объем интраоперационной кровопотери в сравниваемых группах практически не различался, тогда как послеоперационная (дренажная) и общая кровопотеря в контрольной группе была достоверно выше, чем в основной (табл. 3).

**Потребность в периперационной гемотрансфузии** (табл. 4). Потребности в переливании до-

**Табл. 3.** Периперационная кровопотеря (*M*±*SD*)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
	объем кровопотери, мл	
Интраоперационная кровопотеря	306±228,1	368,26±260,1
Послеоперационная кровопотеря	220,4±228,3*	645,8±368,8
Общая кровопотеря	525,9±458,2*	1015,1±432,3

\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

**Табл. 2.** Кровесберегающие методы

Метод кровесбережения	Основная группа	Контрольная группа	Всего
	число больных		
Дооперационный аутозабор	12	7	19
Интраоперационная реинфузия отмытых эритроцитов	1	0	1
Послеоперационные дренажи для сбора и переливания дренажной крови	5	8	13
Аутозабор+дренажная система	2	2	4
<b>Итого</b>	<b>20</b>	<b>17</b>	<b>37</b>

Примечание. У 3 больных основной и у 3 — контрольной группы кровесберегающие методики не применялись.

норской эритроцитной массы практически не было в обеих группах — за исключением одного случая в основной группе, когда имела большая кровопотеря (ревизионное эндопротезирование). Аппаратная реинфузия использовалась в одном случае, поэтому отмытые аутоэритроциты переливались одному больному в основной группе.

Донорская свежезамороженная плазма переливалась в основной группе 5 больным, в контрольной — 10. Различия между группами достоверны, но они могут быть обусловлены тем, что в основной

**Табл. 4.** Переливание компонентов крови

Компоненты крови	Основная группа	Контрольная группа
<b>Донорская эритроцитная масса:</b>		
число больных	1	0
среднее количество на 1 больного, мл	260	0
<b>Свежезамороженная плазма:</b>		
число больных	5*	10
среднее количество на 1 больного, мл	420	473
<b>Аутоплазма:</b>		
число больных	12	7
среднее количество на 1 больного, мл	240	224
<b>Отмытые аутоэритроциты:</b>		
число больных	1	0
среднее количество на 1 больного, мл	450	0
<b>Аутокровь дренажная:</b>		
число больных	5	10
среднее количество на 1 больного, мл	180*	698

\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

**Табл. 5.** Динамика показателей гемоглобина и гематокрита ( $M \pm SD$ )

Этап исследования	Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Исходный	Нб, г/л	139 $\pm$ 12*	154,7 $\pm$ 16,8
	Нт, %	47 $\pm$ 11,7	48 $\pm$ 4,7
В конце операции	Нб, г/л	130 $\pm$ 12,3*	142,1 $\pm$ 13,2
	Нт, %	40 $\pm$ 3,6*	43,6 $\pm$ 4
Через 24 ч после операции	Нб, г/л	115 $\pm$ 10,9	119,7 $\pm$ 14,4
	Нт, %	35 $\pm$ 3,3	36,9 $\pm$ 4,4

\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

группе большинству число больных была перелита аутоплазма, т.е. группы были неоднородны по аутодонорству. В связи с этим оценить влияние Транексама на потребность в трансфузии донорской свежезамороженной плазмы в данной работе не представляется возможным.

Дренажная кровь возвращена 5 из 7 больных основной группы и всем 10 больным контрольной группы. При этом если в основной группе количество реинфузируемой дренажной крови составляло в среднем 180 мл, то в контрольной — 698 мл, т.е. было в 4 раза больше.

**Показатели гемоглобина и гематокрита** (табл. 5). В обеих группах отмечена тенденция к снижению уровня гемоглобина и гематокрита к концу оперативного вмешательства и далее к 24 ч после операции. К концу суток уровень гемоглобина снизился в основной группе на 17,3%, в контрольной — на 22,7%, гематокрита — соответственно на 22,9% и 22,9%. К концу операции

абсолютные значения гемоглобина и гематокрита в основной группе были достоверно ниже, чем в контрольной, однако это может быть связано с достоверно более низкими исходными значениями данных показателей в основной группе. Несмотря на это к концу первых суток значения гемоглобина и гематокрита в сравниваемых группах существенно не различались, что подтверждает более низкую периоперационную кровопотерю в основной группе.

**Показатели коагулограммы.** Как следует из табл. 6, основные временные характеристики, фибринолиз и уровень антитромбина через 24 ч после операции в обеих группах оставались в пределах нормальных значений. Уровень РФМК (растворимый фибринмономерный комплекс) в группе получавших Транексам был достоверно ниже, чем в контроле. Но поскольку исходное значение РФМК в основной группе также было ниже, результаты исследования нельзя трактовать однозначно. Существенно то, что отсутствие сдвига показателей коагулограммы в сторону гиперкоагуляции позволяет говорить о безопасности препарата с позиции возможного тромбообразования.

**Неблагоприятных явлений,** связанных с применением Транексама (аллергические реакции, диспептические нарушения, гипотензия, бронхоспазм, тахикардия, нарушение цветового зрения), не отмечено.

Всем больным на 10–12-е сутки после операции проводилась ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей: ни у одного пациента данных, указывающих на тромбоз вен нижних конечностей, не зарегистрировано.

**Табл. 6.** Динамика показателей коагулограммы ( $M \pm SD$ )

Этап исследования	Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Норма
Исходный	АЧТВ, с	28,4 $\pm$ 1,8	29,1 $\pm$ 1,6	28–40
	ПИ, %	100 $\pm$ 10,2	100 $\pm$ 10,5	70–120
	ТВ, с	17,1 $\pm$ 0,67	17,6 $\pm$ 1,25	14–21
	МНО	1 $\pm$ 0,07	1,01 $\pm$ 0,07	0,87–1,33
	АТ III, %	117 $\pm$ 11	113 $\pm$ 15	80–120
	Фибриноген, г/л	4,2 $\pm$ 0,94	4,4 $\pm$ 0,87	2–4
	РФМК, мг%	7 $\pm$ 3,9	10,3 $\pm$ 5,6	3,5–4
	Фибринолиз, мин	6,7 $\pm$ 3	7,4 $\pm$ 4	4–10
Через 24 ч после операции	АЧТВ, с	28,2 $\pm$ 2,6	27,8 $\pm$ 3,4	28–40
	ПИ, %	81 $\pm$ 7,3	82 $\pm$ 8,5	70–120
	ТВ, с	16,4 $\pm$ 1,6	15,6 $\pm$ 0,62	14–21
	МНО	1,2 $\pm$ 0,08	1,2 $\pm$ 0,1	0,87–1,33
	АТ III, %	99 $\pm$ 9	98 $\pm$ 12	80–120
	Фибриноген, г/л	4 $\pm$ 0,69	4 $\pm$ 0,81	2–4
	РФМК, мг%	13,1 $\pm$ 5,6*	17,5 $\pm$ 6,9	3,5–4
	Фибринолиз, мин	9,4 $\pm$ 2	8,9 $\pm$ 4	4–10

\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Обозначения: АЧТВ — активированное частичное тромбиновое время; ПИ — протромбиновый индекс; ТВ — тромбиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; АТ III — антитромбин III; РФМК — растворимый фибринмономерный комплекс.

### ВЫВОДЫ

1. Антифибринолитический препарат Транексам достоверно снижает периоперационную кровопотерю у больных при эндопротезировании тазобедренного сустава.

2. Использование Транексама в комплексе с кровесберегающими технологиями (аутодонорство и реинфузия дренажной крови) значительно уменьшает потребность в переливании компонентов донорской крови.

3. Клиническое применение препарата Транексам безопасно с позиции возможного тромбоза глубоких вен нижних конечностей — при обязательной антикоагулянтной профилактике.

4. Отечественный препарат Транексам может быть рекомендован для клинического применения при операциях эндопротезирования тазобедренного сустава.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган Э.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М., 1980.
2. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Гемджян Э.Г. Транексам — антифибринолитический гемостатик //Тромбоз, гемостаз и реология. — 2008. — N 1. — С. 28-34.
3. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замятин М.Н. и др. Кровесберегающий эффект транексамовой кислоты при протезировании коленного сустава //Общая реаниматология. — 2008. — N 6. — С. 1-4.
4. Alvares J.C., Santiveri F.X., Ramos I. et al. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied //Rev. Esp. Anesthesiol. Reanimatol. — 2008. — Vol. 55, N 2. — P. 75-80.
5. Benoni G., Fredin H., Knebel R., Nilsson P. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations //Acta Orthop. Scand. — 2001. — Vol. 72. — P. 442-448.
6. Blumberg N. Allogenic transfusion and infection: economic and clinical implications //Semin. Hematol. — 1997. — Vol. 34. — P. 34-40.
7. Borghi B., Casati A. Incidence and risk factors for allogenic blood transfusion during major joint replacement using an integrated autotransfusion regimen. The Rizzoli Study Group on Orthopedic Anaesthesia //Eur. J. Anaesthesiol. — 2000. — Vol. 17. — P. 411-417.

8. Brown J.R., Birkmeyer N.J.O., O'Connor G.T. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery //Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 2801-2813.
9. Casati V., Guzzon D., Oppizzi M. et al. Hemostatic effects of aprotinin, tranexamic acid and  $\Sigma$ -aminocaproic acid in primary cardiac surgery //Ann. Thorac. Surg. — 1999. — Vol. 68. — P. 2252-2257.
10. Dietrich W., Spath P., Ebell A., Richter J.A. Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations //J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1997. — Vol. 113. — P. 194-201.
11. Ekbäck G., Axelsson K., Rytberg L. et al. Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery //Anesthet. Analg. — 2000. — Vol. 91. — P. 1124-1130.
12. Engel J.M., Hohaus T., Ruwoldt R. et al. Regional hemostatic status and blood requirements after total knee arthroplasty with and without tranexamic acid or aprotinin //Anesthet. Analg. — 2001. — Vol. 92. — P. 592-599.
13. Innerhofer P., Walleczek C., Luz G. et al. Transfusion of buffy coat-depleted blood components and risk of postoperative infection in orthopedic patients //Transfusion. — 1999. — Vol. 39. — P. 625-632.
14. Jansen A.J., Andreica S., Claeys M. et al. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty //Br. J. Anaesth. — 1999. — Vol. 83. — P. 596-601.
15. Mahdy A.M., Webster N.R. Perioperative systemic haemostatic agents //Br. J. Anaesth. — 2004. — Vol. 93. — P. 842-858.
16. Murphy P., Heal J.M., Blumberg N. Infection or suspected infection after hip replacement surgery with autologous or homologous blood transfusions //Transfusion. — 1991. — Vol. 31. — P. 212-217.
17. Murphy W.G., Davies M.J., Eduardo A. The haemostatic response to surgery and trauma //Br. J. Anaesth. — 1993. — Vol. 70. — P. 205-213.
18. Risberg B. The response of the fibrinolytic system in trauma //Acta Chir. Scand. — 1985. — Vol. 522, Suppl. — P. 245-271.
19. Shiga T., Wajima Z., Inoue T. et al. Aprotinin in major orthopedic surgery: a systematic review of randomized controlled trials //Anesthet. Analg. — 2005. — Vol. 101. — P. 1602-1607.
20. Spahn D.R., Casutt M. Eliminating blood transfusions: new aspects and perspectives //Anesthesiology. — 2000. — Vol. 93. — P. 242-255.
21. Zufferey P., Merquiol F., Laporte S.M.Sc. et al. Do antifibrinolytics reduce allogenic blood transfusion in orthopedic surgery? //Anesthesiology. — 2006. — Vol. 105. — P. 1034-1046.

**Сведения об авторах:** Аржакова Н.И. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ЦИТО; Бернакевич А.И. — канд. мед. наук, зав. клинко-диагностической лабораторией с отделением переливания крови ЦИТО; Шушпанова Е.В. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ЦИТО.

**Для контактов:** Аржакова Надежда Ивановна. 127299, Москва, ул. Приорова, дом 10, ЦИТО. Тел.: (495) 450-38-91. Факс: (8) 499-154-91-21. E-mail: nad-arzhakova@yandex.ru