

КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИЙ ЭФФЕКТ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, М. Н. Замятин,
Б. А. Теплых, И. А. Карпов, Д. А. Смолькин

Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова, Москва

Blood-Preserving Effect of Tranexamic Acid in Knee Joint Replacement

Yu. L. Shevchenko, Yu. M. Stoiko, M. N. Zamyatin, B. A. Teplykh, I. A. Karpov, D. A. Smolkin

N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности транексамовой кислоты при протезировании коленного сустава. **Материал и методы.** В проспективное открытое исследование эффективности транексамовой кислоты, как средства уменьшения кровопотери при протезировании коленного сустава, включены 41 пациент, рандомизированно распределенные в две группы. Пациентам первой группы непосредственно перед снятием турникета внутривенно вводили транексамовую кислоту (Транексам, ЗАО «Мир-Фарм») в дозе 15 мг/кг, что привело в ближайшем послеоперационном периоде к достоверному ($p=0,003$) снижению объема дренажных потерь [с 556 (200; 800) мл до 234 (100; 300) мл] и расчетной (по изменению концентрации гемоглобина на 3–4-е сутки после операции) величины общей кровопотери (с 1821 (1348; 2156) мл до 1260 мл (924; 1580); $p=0,001$). Осложнений, связанных с применением транексамовой кислоты не было. **Заключение.** Транексамовая кислота является эффективным средством уменьшения кровопотери при протезировании коленного сустава. **Ключевые слова:** протезирование коленного сустава, кровопотеря, транексамовая кислота.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of tranexamic acid in knee joint replacement. **Subjects and methods:** the prospective open-label study of the efficacy of tranexamic acid as an agent for blood loss reduction in knee joint replacement included 41 patients who were randomly randomized in two groups. Tranexamic acid (Tranexam, ЗАО «Mir-Pharm») was injected intravenously in a dose of 15 mg/kg in Group 1 patients just before tourniquet removal, which caused a significant ($p=0.003$) reduction in drainage losses (from 556 (200; 800) ml to 234 (100; 300) ml) and in the calculated (from the changed concentration on days 3–4 postoperative days) values of overall blood loss (from 1821 (1348; 2156) ml to 1269 (924; 1580) ml ($p=0.001$) in the immediate postoperative period. There were no tranexamic acid-associated complications. **Conclusion:** Tranexamic acid is an effective agent in reducing blood loss when the knee joint is replaced. **Key words:** knee joint replacement, blood loss, tranexamic acid.

Выполнение операций протезирования коленного сустава предполагает обязательное использование специальных методов уменьшения объема кровопотери, сохранения собственной крови пациента и снижения его потребности в трансфузиях компонентов донорской крови [1]. Во время вмешательства эти задачи можно решить, оперируя «под жгутом», однако после снятия пневматического турникета, диффузное кровотечение из поврежденных тканей усиливается и продолжается еще в течение нескольких часов. Одной из основных причин такой 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 усиливающих процессы протеолиза, она может стать чрезмерной, препятствующей окончательному гемостазу. У подавляющего большинства больных такая кровоточивость не имеет системного характера и отмечается только в ране, однако этот факт не уменьшает ее

клиническое значение. Послеоперационная кровопотеря, включающая скрытые потери (в виде гематом) и явные (по дренажу), по объему в 3–5 раз превышает интраоперационную потерю крови, ведя к развитию гиповолемии, анемии, нарушениям гемодинамики, повышению потребности в гемотрансфузиях, что, в конечном итоге, ухудшает течение послеоперационного периода и результаты лечения в целом [4].

Учитывая эти обстоятельства, лекарственные средства, блокирующие избыточный фибринолиз, могут использоваться для уменьшения объема кровопотери. В мировой клинической практике для этих целей применяют три препарата: аprotинин, эпсилон-аминокапроновую кислоту и транексамовую кислоту. В недавнем систематическом обзоре ассоциации Кохрана, включившем данные 211 рандомизированных контролируемых испытаний (20 781 участник) отмечено, что ингибиторы фибринолиза значительно уменьшают объем кровопотери и потребность больных в гемотрансфузиях. При этом их использование не сопровождается увеличением числа тромботических осложнений и

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов

Показатель	Значения показателей в группах	
	Транексамовая кислота	Контроль
Число больных, чел	20	21
Средний возраст, лет	63±6	62±7
Средний рост, см	163±9	168±7
Средний вес, кг	73±8	74±10
ASA I / II, абс.число больных	9/11	9/12
Время операции, мин	121±20	111±26
Объем интраоперационной кровопотери, мл	140±70	139±60
Послеоперационные потери по дренажам, мл	234 (100;300)	556 (200;800) ($p=0,003$)
Объем инфузии, мл	1485±170	1462±250

смертельных исходов [5]. В сравнительных исследованиях этих препаратов некоторые преимущества были отмечены у аprotинина, однако статистически значимыми они оказались только для определенной группы кардиохирургических больных с высоким риском. В остальных областях хирургии достоверных отличий по эффективности транексамовой кислоты и аprotинина не выявлено. Однако установлено, что по антифибринолитической активности транексамовая кислота значительно превосходит эпсилон-аминокапроновую кислоту [4, 6]. Таким образом, учитывая отличия в стоимости препаратов, по показателю «цена — эффект» использование транексамовой кислоты при операциях протезирования коленного сустава может быть наиболее перспективным. В настоящее время эти перспективы стали более реальными и для жителей нашей страны, так как с 2007 года транексамовая кислота (Транексам, «МИР-ФАРМ») производится в России и разрешена для клинического использования. Оценка эффективности и безопасности этого препарата при протезировании коленного сустава стала основной целью нашего исследования.

Материалы и методы

В проспективном открытом исследовании участвовал 41 пациент старше 20 лет (ASA I или II), которым было выполнено плановое протезирование коленного сустава. Критериями исключения были: врожденные коагулопатии, венозные тромбозы или тромбозы легочной артерии в анамнезе, прием аспирина или нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 3-х дней перед операцией. В соответствии с задачами исследования больные были рандомизированно распределены в две группы (табл. 1). Как видно из табл. 1, группы были сопоставимы по возрасту, росту, весу, степени анестезиологического риска, продолжительности операции. В 1-й группе во время операции, непосредственно перед снятием турникета, больным внутривенно вводили Транексам в дозе 15 мг/кг. Во 2-й группе Транексам не вводили.

Вечером накануне операции всем больным назначали подкожно 0,3 мл надропарина для профилактики тромбозомболических осложнений. Повторную инъекцию препарата больные получали через 8–10 час после операции, а затем по 0,3 мл — через 12 час в течение 14 дней. За 30 мин до операции внутримышечно вводили 5–7,5 мг мидазолама (премедикация). Индукцию анестезии проводили пропofолом (1,5 мг/кг), фентанилом (3–4 мкг/кг), эсмероном (0,5–0,7 мг/кг) на фоне самостоятельного дыхания пациентом через лицевую маску 100% кислородом. Поддерживали анестезию-анальгезию севофлураном и болюсными инъекциями фентанила. В условиях общей анестезии больным были выполнены стандартные опе-

ративные вмешательства первичного планового протезирования коленного сустава с навигацией. Все вмешательства предполагали использование турникета с давлением 250 мм рт. ст. На заключительном этапе операции турникет снимали, осуществляли дополнительный гемостаз электрокоагуляцией, устанавливали дренаж, ушивали рану, накладывали давящую повязку. После окончания операции пациентов переводили в палату пробуждения, где контролировали общее состояние, отделяемое по дренажам и продолжали лечение. До операции, через 6 и 18 часов после ее окончания, а затем на 3–4-е и 7–8-е сутки контролировали показатели концентрации гемоглобина, гематокрита, коагулограммы. Снижение концентрации гемоглобина менее 80 г/л считали показанием к гемотрансфузии. Для больных с сопутствующей ИБС, а также для пациентов с возникшими после операции ЭКГ признаками нарушения перфузии или трофики миокарда, нижней допустимой границей для переливания донорских эритроцитсодержащих сред считали концентрацию гемоглобина 100 г/л. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2003 и Statistica 6.0. Для признаков с нормальным распределением рассчитывали среднее значение M и стандартное отклонение s ; для признаков с иным распределением — медиану Me , верхний и нижний квартили (UQ ; LQ).

Результаты и обсуждение

В первую очередь отметим, что мы не зафиксировали каких-либо осложнений, связанных с введением препарата. Кроме того, в послеоперационном периоде ни у одного из пациентов обеих групп не отмечено клинических признаков артериальных или венозных тромботических осложнений.

Не зависел от введения транексамовой кислоты и объем интраоперационной кровопотери, который был одинаковым и минимальным в обеих группах (140±70 мл и 139±60 мл), что, в первую очередь, было обусловлено техникой выполнения вмешательства. Вместе с тем, в ближайшем послеоперационном периоде объем отделяемого по дренажам значительно отличался между группами и был достоверно ($p=0,003$) ниже в группе больных, получивших транексамовую кислоту [234 (100; 300) мл; 556 (200; 800) мл]. Таким образом, однократное внутривенное введение транексамовой кислоты на заключительном этапе операции привело к статистически значимому уменьшению объема кровопотери при операции протезирования коленного сустава.

Динамика концентрации гемоглобина и гематокрита представлена в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Изменения концентрации гемоглобина в крови пациентов сравниваемых групп в процессе лечения			
Концентрация гемоглобина, г/л	Значения показателей в группах		
	Транексамовая кислота	Контроль	p-вероятность
До операции	133±15	130±20	>0,5
После операции:			
Через 6 часов	118±11	115±20	>0,5
Через 18 часов	110±12	107±11	0,415
3–4-е сут	110±13	98±8	0,001

Таблица 3

Изменения гематокритного числа крови пациентов сравниваемых групп в процессе лечения			
Гематокрит, %	Значения показателей в группах		
	Транексамовая кислота	Контроль	p-вероятность
До операции	36,9±5,9	36,1±5,1	>0,5
После операции:			
Через 6 часов	31,2±4,0	29,9±4,6	0,346
Через 18 часов	28,7±4,0	27,0±4,6	0,220
3–4-е сутки	30,2±3,8	27,6±4,0	0,006

Из таблиц 2 и 3 видно, что статистически значимые отличия между группами появились только через 4 суток после операции. Между тем именно показатель гемоглобина на 4–5-е сутки после операции ряд исследователей использовали для оценки и расчета скрытой кровопотери. Авторы полагают, что к этому периоду общий объем циркулирующей крови становится равным предоперационному и, следовательно, изменение концентрации гемоглобина в это время позволяет более точно определить его потерю. Для этого в аналогичных исследованиях использовали формулу Nadler и соавт. [7]:

$$Hb_n = MT \times (Hb_{исх} - Hb_5) \times 0,001 + Hb_t,$$

где MT — масса тела, Hb_n (г) — расчетная потеря гемоглобина, $Hb_{исх}$ (г/л) — концентрация гемоглобина перед операцией, Hb_5 (г/л) — концентрация на 5-е сутки после операции, Hb_t (г) — общее количество перелитого донорского гемоглобина из расчета, что 1 ед. донорской крови содержит 52 г гемоглобина. Расчетная кровопотеря затем определяется по формуле:

$$КПр = 1000 \times Hb_n / Hb_{исх}.$$

В нашем исследовании рассчитанная по данной формуле суммарная средняя кровопотеря в группах составила 1260 мл (924; 1580) и 1821 мл (1348; 2156) ($p=0,001$). Таким образом, однократное введение транексамовой кислоты в дозе 15 г/л перед снятием турникета, привело к достоверному снижению не только дренажных потерь, но и к уменьшению скрытой и суммарной кровопотери.

Еще одним критерием эффективности транексамовой кислоты, как средства кровесбережения является изменение потребности пациентов в донорской крови. Мы не отметили влияния транексамовой кислоты на этот показатель, так как ни одному из пациентов в обеих группах гемотрансфузия не потребовалась. Возможно, это связано с относительно высоким исходным уровнем гемоглобина у большинства больных (выше 130 г/л). Переливание крови таким пациентам при плановых операциях на коленном суставе обычно рассматривается как исключение из общего правила, требующее отдельного анализа качества выполнения оперативного вмешательства [6].

Внедрение любого нового средства в стандарт лечения той или иной группы пациентов зависит от многих факторов. Во-первых, этот препарат должен улучшать результаты лечения, что должно быть подтверждено с позиции доказательной «медицины». Во-вторых, его использование не должно сопровождаться серьезными побочными эффектами. В-третьих, его применение должно быть относительно простым, доступным и оправданным с клинико-экономических позиций. На основании этих правил, в целом, можно считать целесообразным плановое назначение транексамовой кислоты для уменьшения объема кровопотери при протезировании коленного сустава. Вместе с тем, следует признать, что в рамках данного исследования мы не преследовали цель дать исчерпывающий ответ на этот вопрос, так как число включенных в исследование больных было недостаточным для определения, например, влияния интраоперационного введения транексамовой кислоты на частоту послеоперационных тромбоэмболических осложнений. По данным систематического обзора ассоциации Кокрана (2007) применение ингибиторов фибринолиза не сопровождается повышением числа тромботических осложнений [5]. Но, вероятно, более точно на этот вопрос можно будет ответить по окончании исследования CRASH-2 (Clinical Randomisation of tranexamic acid in Significant Haemorrhage), которое продолжается в настоящее время [8]. Авторы планируют включить в него 20 000 пострадавших с травмой и кровотечением. К марту 2008 года в это исследование было включено около 6000 пациентов и на этом этапе какого-либо значимого повышения частоты тромботических осложнений получено не было.

Проще в настоящее время ответить на вопрос об эффективности транексамовой кислоты при ортопедических оперативных вмешательствах. В нашем исследовании введение транексамовой кислоты приводило к статистически значимому снижению объема послеоперационной кровопотери. Положительные результаты отметили и авторы других (не менее 15 проспективных рандомизированных исследований) аналогичных исследований [2, 4, 5, 9–20], а также авторы мета-анализа [6, 21]. При этом

большинство исследований являются небольшими по объему и очень редко включают более 100 пациентов. Это очень важное обстоятельство, поскольку по законам статистики, число испытуемых определяется необходимостью достоверно подтвердить или отвергнуть отличия между группами. Небольшое число наблюдений в этих исследованиях свидетельствует о том, что кровесберегающий эффект транексамовой кислоты быстро становится очевидным и статистически значимым.

Другим важным обстоятельством является тот факт, что практически в каждом из этих исследований использовалась своя оригинальная схема введения транексамовой кислоты. Например, введенная во время операции больному доза препарата могла составлять от 10 до 135 мг/кг [13, 16]. Еще меньшую дозу препарата (500 мг) использовали Molloy D. O. и соавт. (2007), но в этом случае эффективность препарата оказалась ниже, чем в предшествующих испытаниях [19]. Различным был и срок применения препарата. До операции его назначали редко, и такая методика себя не оправдала [17]. Наиболее логичным и эффективным оказался способ введения препарата непосредственно перед снятием турникета, т. е. в момент максимальной активизации фибринолиза [2, 9, 12, 14, 16, 18]. При этом повторные болюсные внутривенные введения препарата в течение 3–6 часов и даже 3-х суток, его использование в виде длительной, до 12 часов, постоянной инфузии или прием транексамовой кислоты внутрь практически не различались по своему эффекту. Следует отметить также, что авторы применяли транексамовую кислоту при проведении операций в условиях как регионарной, так и общей анестезии, сочетали ее назначение с применением других методов кровесбережения и с использованием для профилактики тромбоэмболических осложнений низкомолекулярных гепаринов в периоперационном периоде и не отметили каких-либо связанных с этими обстоятельствами особенностей действия препарата.

Учитывая опыт этих исследований, в нашей работе мы применили такую схему введения транексамовой кислоты, которую считали простой по исполнению; оптимальной по времени введения препарата (перед снятием турникета); дозе, минимальной из подтвердивших свою эффективность и безопасность в предшествующих испытаниях (15 мг/кг); кратности, минимально достаточной для получения эффекта (однократно).

Литература

1. Lemaire R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2008; 90-B (9): 1128–1136.
2. Ellis M. H., Fredman B., Zohar E. et al. 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. 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. *Anesth. Analg.* 2001; 92: 775–780.
5. Henry D. A., Carless P. A., Moxey A. J. et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007; Issue 4.
6. Zufferey P., Merquiol F., Laporte S. et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 2006; 105 (5): 1034–1046.
7. Nadler S. B., Hidalgo J. U., Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962; 51: 224–232.
8. Clinical randomisation of tranexamic acid in significant haemorrhage (CRASH-2) // <http://www.hta.ac.uk/1604>
9. Hiippala S. T., Strid L., Wennerstrand M. et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br. J. Anaesth.* 1995; 74: 534–537.
10. Benoni G., Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: A prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1996; 78: 434–440.
11. 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; 72: 442–448.
12. Hiippala S. T., Strid L. J., Wennerstrand M. I. et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth. Analg.* 1997; 84: 839–844.

При этом мы точно повторили схему, которую использовали в своей работе Hippala и соавт. (1995) [9]. В этом исследовании 29 пациентов, которым протезирование коленного сустава выполняли «под жгутом», были рандомизированно распределены в две группы: получивших однократно (за 2–5 мин до снятия турникета) в/в 15 мг/кг транексамовой кислоты или плацебо. Авторы оценивали объем кровопотери во время и после операции, а также общее число доз донорской крови, перелитое за время лечения. Установлено, что объем интраоперационной кровопотери не изменился (428 ± 254 мл и 415 ± 244 мл), однако после операции в палате пробуждения (127 ± 95 мл и 576 ± 245 мл, $p < 0,001$) и в хирургическом отделении (293 ± 200 мл и 558 ± 293 мл, $p < 0,01$) в группе с транексамовой кислотой объем дренажных потерь был достоверно меньше. Потребность в трансфузии донорских эритроцитсодержащих сред ($Hb < 100$ г/л) тоже была достоверно меньше ($1,5 \pm 1,3$ ед. и $3,3 \pm 1,8$ ед., $p < 0,005$) при использовании транексамовой кислоты. У двух больных в группе плацебо после операции развились тромбоэмболические осложнения (в одном наблюдении — тромбоз глубоких вен голени, в одном — тромбоз мелкой ветвей легочной артерии через несколько недель после выписки домой), в группе с транексамовой кислотой таких осложнений не было (все больные в обеих группах получали эноксапарин по 40 мг, начиная с вечера перед операцией и затем до выписки или полной активизации).

Сравнение результатов, полученных авторами этого исследования, и данных нашей работы, в которой мы использовали препарат транексамовой кислоты отечественного производства, показывает, что по своей эффективности Транексам не уступает зарубежным аналогам.

Заключение

Результаты, полученные в процессе данного открытого проспективного рандомизированного исследования свидетельствуют о том, что транексамовая кислота может использоваться для уменьшения кровопотери при протезировании коленного сустава. Для получения такого эффекта при плановых оперативных вмешательствах, может быть достаточным однократное внутривенное введение транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг.

13. Jansen A. J., Andreica S., Claey s M. *et al.* Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. *Br. J. Anaesth.* 1999; 83: 596–601.
14. Tanaka N., Sakahashi H., Sato E. *et al.* Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2001; 83: 702–705.
15. Veien M., Sorensen J. V., Madsen F., Juelsgaard P. Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement: A randomized, controlled study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2002; 46: 1206–1211.
16. Good L., Peterson E., Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br. J. Anaesth.* 2003; 90: 596–599.
17. Zohar E., Ellis M., Ifrach N. *et al.* The postoperative blood-sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement. *Anesth. Analg.* 2004; 99: 1679–1683.
18. Alvarez 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. Reanim.* 2008; 55(2): 75–80.
19. Molloy D. O., Archbold H. A. P., Ogonda L. *et al.* Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2008; 89-B (3): 306–309.
20. Camarasa M., Ollé G., Serra-Prat M. *et al.* Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *Br. J. Anaesth.* 2006; 96 (5): 576–582.
21. Ho K., Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Anaesth. Intensive Care* 2003; 31: 529–537.

Поступила 08.10.08

17th Winter Symposium on Intensive Care Medicine

18–23 января 2009, Цермат, Швейцария

<http://www.intensive.org>**Mayo Clinic Symposium on Anesthesia and Perioperative Care**

18–21 февраля 2009, Phoenix, США

<http://www.mayo.edu/pmts/mc8200-mc8299/mc8200-03.pdf>**29th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine**

24–27 марта 2009, Брюссель, Бельгия

<http://www.intensive.org>**Scandinavian Update 2009 on Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine**

23–25 апреля 2009, Ставангер, Норвегия

<http://www.scandinavian-update.org>**Euroanesthesia 2009**

6–9 июня 2009, Милан, Италия

<http://euroanesthesia.org>