

СНИЖЕНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

Д. Б. Борисов, С. В. Юдин, О. В. Крылов, Б. Б. Марков, Н. А. Истомина

ФГУ Северный медицинский клинический центр им. Н. А. Семашко
Федерального медико-биологического агентства, Архангельск

Reduction of Perioperative Blood Loss During Endoprosthetic Replacement of Large Joints

D. B. Borisov, S. V. Yudin, O. V. Krylov, B. B. Markov, N. A. Istomina

N. A. Semashko North Medical Clinical Center,
Federal Biomedical Agency, Arkhangelsk

Цель исследования — определить оптимальный режим дозирования транексамовой кислоты для снижения периоперационной кровопотери при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава (ТЭТС). **Материал и методы.** В рандомизированное контролируемое исследование были включены 90 человек, поступивших для планового первичного бесцементного ТЭТС. Перед началом операции всем пациентам внутривенно болюсно вводилась транексамовая кислота в дозе 1 г. За сутки до операции пациенты были разделены на три группы по 30 человек. В первой группе транексамовая кислота вводилась только перед кожным разрезом. Во второй группе через 3 часа после начала операции вводился повторный болюс 1 г транексамовой кислоты. В третьей группе повторное введение 1 г транексамовой кислоты выполняли через 6 часов после операции в случае, если объем дренажной кровопотери превышал 200 мл. **Результаты.** Статистически значимых различий между исследуемыми группами пациентов в величине кровопотери, уровне гемоглобина крови, потребности в гемотрансфузионной терапии и частоте послеоперационных осложнений выявлено не было. **Заключение.** Повторное болюсное введение 1 г транексамовой кислоты не уменьшает объем кровопотери в сравнении с однократным предоперационным введением 1 г транексамовой кислоты при плановом первичном бесцементном ТЭТС. **Ключевые слова:** транексамовая кислота, эндопротезирование тазобедренного сустава, кровопотеря.

Objective: to define the optimal tranexamic acid dosage regimen to reduce perioperative blood loss during total endoprosthetic hip joint replacement (TEHJR). **Subjects and methods.** A randomized controlled trial enrolled 90 patients admitted for elective primary cementless TEHJR. Prior to surgery, all the patients were given an intravenous bolus injection of tranexamic acid in a dose of 1 g. A day before surgery, the patients were divided into 3 groups of 30 subjects each. In Group 1, tranexamic acid was administered only before incision of the skin. In Group 2, a second bolus of tranexamic acid 1 g was injected 3 hours after start of surgery. In Group 3, 1 g of tranexamic acid was readministered 6 hours following surgery if drainage blood loss volume exceeded 200 ml. **Results.** No statistically significant differences were found between the study patient groups in terms of the amount of blood loss, the blood levels of hemoglobin, needs for hemotransfusion therapy, and the frequency of postoperative complications. **Conclusion.** A second bolus of tranexamic acid 1 g does not reduce the amount of blood loss as compared to a single preoperative bolus dose of tranexamic acid 1 g during elective primary cementless TEHJR. **Key words:** tranexamic acid, endoprosthetic hip joint replacement, blood loss.

Эффективность антифибринолитических препаратов в снижении кровопотери и сокращении частоты аллогенной гемотрансфузии при плановых операциях, сопровождающихся большой потерей крови (в основном это кардиохирургические и ортопедические вмешательства), подтверждена большим количеством исследований [1–4]. Хорошо известна связь анемии с замедлением послеоперационной реабилитации пациентов [5], а гемотрансфузии — с развитием послеоперационных осложнений [6]. В связи с этим, широкое распространение получило

применение антифибринолитиков при больших ортопедических вмешательствах. Ингибиторы фибринолиза используют не только в плановой хирургии; так, в последней версии Европейского руководства по лечению травмы антифибринолитические препараты (исключая аprotинин) рекомендуется применять для уменьшения кровопотери при тяжелой травме [3]. Это было подтверждено результатами крупного многоцентрового исследования, которое показало снижение относительного риска летальности на 15% при раннем введении транексамовой кислоты пациентам с тяжелой травмой [7]. Опасения об увеличении частоты тромботических осложнений при использовании ингибиторов фибринолиза не подтверждаются результатами исследований как в плановой хирургии [1, 2, 8], так и при неотложных состояниях [7].

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Борисов Дмитрий Борисович
E-mail: bor_d@mail.ru

К ингибиторам фибринолиза, получившим широкое клиническое применение, относятся апротинин, транексамовая и аминокaproновая кислоты. В настоящее время нет достаточного количества данных, чтобы сделать вывод о преимуществе того или иного препарата [1, 2], но в большинстве случаев предпочтение отдается транексамовой кислоте. Вероятно, что апротинин эффективнее снижает кровопотерю [8], но является более дорогостоящим препаратом, чаще вызывает анафилактические реакции, а в последние годы обсуждается и возможность неблагоприятного воздействия этого препарата на функцию почек [2, 9]. Аминокaproновая кислота является дешевым и доступным ингибитором фибринолиза, но в 10 раз уступает транексамовой кислоте по силе действия [3], имеет значительно меньшую доказательную базу [4], и режим дозирования препарата подразумевает его постоянное введение вследствие короткого периода полураспада [3, 10].

Тем не менее, в современной медицинской литературе отсутствует единый подход к выбору оптимальной дозы и методики введения ингибиторов фибринолиза (в том числе транексамовой кислоты); авторы целого ряда обзоров указывают на необходимость проведения соответствующих исследовательских работ [1–4, 11]. Учитывая вышесказанное, нами было решено провести исследование: определить оптимальный режим дозирования транексамовой кислоты для снижения периперационной кровопотери при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава (ТЭТС).

Материал и методы

В рандомизированное контролируемое исследование были включены 90 человек, поступивших для планового первичного бесцементного ТЭТС по поводу коксартроза различной этиологии. При обследовании пациентов не было выявлено данных на наличие врожденной или приобретенной коагулопатии, нарушение функции почек, перенесенные острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения или другие заболевания, связанные с тромбозом. Пациенты не получали ацетилсалициловой кислоты и других дезагрегантов, прекращали прием нестероидных противовоспалительных препаратов минимум за сутки до операции. Профилактика тромботических осложнений надрупарином 0,3 мл подкожно начиналась за 12 часов до оперативного вмешательства. Операция выполнялась по стандартной методике передне-наружным доступом в положении пациента на боку под комбинацией спинномозговой анестезии (бупивакаин 0,5% 15 мг) и поверхностной общей анестезии (севофлуран 1,0–1,2%, N₂O — 50%) с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких. В ходе операции использовались методики гипervолемической гемодилюции и управляемой гипотонии. Все пациенты получали 6% гидроксипропилкрахмал 130/42 (Венофундин, «В.Враун») 500 мл, 4% модифицированный желатин (Гелофузин, «В.Враун») и раствор Рингера в зависимости от показателей гемодинамики и объема кровопотери. Среднее артериальное давление поддерживалось на уровне 60 мм рт. ст. В раннем послеоперационном периоде инфузионная терапия строилась на основе сбалансированных кристаллоидных растворов, коллоидные препараты вводили при большом объеме кровопотери или артериальной гипотонии. Кроме того, пациенты получали надрупарин 0,3 мл/сутки, ацетаминофен 4 г/сутки, лорноксикам 16 мг/сутки, опиоидные анальгетики в зависимости от уровня послеоперационной боли, цефтриаксон 1 г/сутки.

Перед началом операции всем пациентам внутривенно болюсно вводилась транексамовая кислота (Транексам, «Мир-Фарм») в дозе 1 г. Послеоперационная рана дренировалась с применением системы для сбора дренажной крови (Handy Vac ATS, «Unomedical», Дания). Если кровопотеря в первые 6 часов после операции превышала 200 мл, осуществлялась реинфузия собранной крови. Трансфузия аллогенной эритроцитарной массы проводилась при снижении уровня гемоглобина менее 70–80 г/л. За сутки перед оперативным вмешательством проводилась рандомизация пациентов методом конвертов на три группы. В 1-й группе (I) транексамовая кислота вводилась только перед кожным разрезом. Во 2-й группе (II) через 3 часа после начала операции вводился повторный болюс 1 г транексамовой кислоты. В 3-й группе (III) повторное введение 1 г транексамовой кислоты выполняли через 6 часов после операции, но только в том случае, если объем дренажной кровопотери превышал 200 мл и принималось решение о реинфузии крови.

Для оценки влияния на послеоперационную кровопотерю повторной дозы транексамовой кислоты, вводимой через 6 часов после окончания операции, в основных группах сравнения I и III были выделены подгруппы пациентов (подгруппа А и подгруппа В, соответственно), у которых кровопотеря в первые 6 часов превышала 200 мл. Лечение выделенных подгрупп не различалось, кроме введения повторной дозы транексамовой кислоты в подгруппе В.

При проведении исследования основными контролируемые показатели были объем кровопотери в раннем послеоперационном периоде и изменение уровня гемоглобина крови в периперационном периоде. Кроме того, контролировались объем проводимой инфузионно-трансфузионной терапии, частота развития осложнений и длительность послеоперационной госпитализации. На основании оценки уровня гемоглобина крови был рассчитан объем периперационной кровопотери за первые 2-е суток по формуле:

$$OK = 1000 \times (0,07 \times MT \times (Hb_{\text{нec}} - Hb_2) + OP \times 77) / Hb_{\text{нec}}$$

где ОК (мл) — общая кровопотеря, МТ (кг) — масса тела, Hb_{нec} (г/л) — концентрация гемоглобина перед операцией, Hb₂ (г/л) — концентрация гемоглобина через 2-е суток после операции, ОП (л) — объем реинфузии дренажной крови, циркулирующий объем крови принят за 70 мл/кг, концентрация гемоглобина в дренажной крови 77 г/л (собственные данные).

Полученные значения были выражены в виде доли или среднего арифметического ± стандартное отклонение и обработаны непараметрическими (χ^2 тест и точный критерий Фишера) и параметрическими (one-way ANOVA и *post hoc* тест с критерием Тьюки) критериями, соответственно. За уровень статистической значимости была принята величина $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные показатели, характеризующие пациентов, а также продолжительность операции и длительность послеоперационной госпитализации, представлены в табл. 1. Статистически значимых различий выявлено не было, за исключением продолжительности операции между группами I и II. Было зафиксировано одно послеоперационное осложнение — невралгия седалищного нерва у пациента из группы I.

Побочных эффектов, связанных с введением транексамовой кислоты, а также тромботических осложнений зафиксировано не было.

Величина кровопотери, состав и объем инфузионно-трансфузионной терапии у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 2, а изменение уровня гемоглобина крови в динамике — в табл. 3. Статистически

Таблица 1

Характеристика пациентов, продолжительность операции и госпитализации

Показатель	Значения показателей в группах			Всего (n=90)
	I (n=30)	II (n=30)	III (n=30)	
Возраст, годы	50±10	54±10	52±10	52±10
Мужчины/женщины	14/16	15/15	13/17	42/48
Индекс массы тела	28±6	28±5	27±5	27±5
Длительность операции, мин	74±11*	83±16	80±14	79±14
Длительность госпитализации после операции, сут	11,7±1,7	11,5±2,0	10,8±1,5	11,3±1,8

Примечание. * – $p < 0,05$ между группами I и II.

Таблица 2

Показатели кровопотери и инфузионно-трансфузионной терапии в периоперационном периоде

Показатель	Значения показателей в группах		
	I (n=30)	II (n=30)	III (n=30)
Кровопотеря за 18 ч после операции, мл	427±227	353±105	456±210
Реинфузия дренажной крови, чел	9	6	8
Реинфузия дренажной крови, мл	289±117	250±63	363±130
Кристаллоиды в 1-е сутки*, мл	3513±656	3230±668	3390±597
Коллоиды в 1-е сутки*, мл	1083±190	1067±314	1100±357
Расчетная кровопотеря за 48 ч*, мл	994±318	1235±605	1151±368
Эритроцитарная масса, чел	0	1	0

Примечание. Здесь и в табл. 4: * – показатель включает интраоперационный период.

Таблица 3

Уровень гемоглобина крови в динамике

Гемоглобин (г/л)	Значения показателей в группах		
	I (n=30)	II (n=30)	III (n=30)
Перед операцией	135±16	136±18	137±13
18 ч после операции	113±19	109±18	113±19
48 ч после операции	111±16	105±16	107±18
10 сут после операции	109±14	107±15	108±11

Таблица 4

Сравнительная характеристика групп пациентов, получавших или нет повторную дозу транексамовой кислоты через 6 часов после операции

Показатель	Значения показателей в подгруппах	
	A (n=9)	B (n=8)
Возраст, годы	48±16	47±12
Мужчины/женщины	7/2	5/3
Индекс массы тела	26±5	27±4
Длительность операции, мин	73±14	76±6
Кристаллоиды в 1-е сутки*, мл	3333±534	3438±320
Коллоиды в 1-е сутки*, мл	1056±167	1000±0
Кровопотеря за 18 ч после операции, мл	639±303	629±278
Гемоглобин крови, г/л		
перед операцией	138±14	139±16
18 ч после операции	122±20	121±21

значимых различий в показателях не найдено. Трансфузия донорской эритроцитарной массы в объеме 490 мл потребовалась однократно пациенту из группы II на седьмые сутки послеоперационного периода.

Объем кровопотери в первые 6 часов после операции превышал 200 мл у 9-и и 8-и человек в группах I и III, соответственно. Сравнительная оценка этих подгрупп пациентов, отличающихся по повторному введению 1 г транексамовой кислоты через 6 часов после операции в подгруппе B, представлена в табл. 4. Статистически значимых различий в показателях не найдено.

Полученные результаты исследования свидетельствуют об отсутствии дополнительного кровесберегающего эффекта при назначении повторной болюсной дозы 1 г транексамовой кислоты через 3 часа после первого введения или через 6 часов после операции по сравнению с однократным предоперационным болюсным введением 1 г транексамовой кислоты при плановом первичном бесцементном ТЭТС. В полученных данных не прослеживается даже тенденции к уменьшению кровопотери при увеличении суммарной дозы транексамовой кислоты. Существенным недостатком ис-

следования является различие в продолжительности операции между группами I и II, что не позволяет утверждать о полной однородности исследуемых групп пациентов. Однако других статистически значимых различий выявлено не было.

Использованные в исследовании режимы введения антифибринолитика были определены на основе обзора литературы. Разовая болюсная доза транексамовой кислоты для внутривенного введения обычно составляет 1 г или 10–15 мг/кг массы тела [4, 7, 10, 12] и часто антифибринолитическая терапия этим ограничивается [4, 11]. Терапевтический уровень транексамовой кислоты в крови сохраняется около 3-х часов, в то время как наибольшая кровопотеря при эндопротезировании суставов наблюдается в первые 6 часов после операции [10, 12]. Поэтому многие специалисты используют повторное введение транексамовой кислоты через 3 часа после первой инъекции [4, 10]. В инструкции к препарату описывается режим дозирования через 6–8 часов, и многие авторы используют такой временной интервал для повторного введения транексамовой кислоты [4, 12]. С нашей точки зрения, логично было бы предложить еще одну схему назначения препарата — введение повторно болюса транексамовой кислоты при достаточно большом объеме кровопотери в первые часы после операции. На формирование дизайна исследования также повлияли результаты мета-анализа, в котором авторы выявили усиление кровесберегающего эффекта транексамовой кислоты при использовании препарата в общей дозе ≥ 30 мг/кг или его неоднократном введении при эндопротезировании коленного или тазобедренного сустава [4]. Таким образом, в нашем исследовании были выделены и получили сравнительную оценку четыре режима болюсного введения транексамовой кислоты при эндопротезировании крупных суставов. Схема назначения транексамовой кислоты в виде постоянной инфузии осталась вне рамок нашей работы.

Ведущим критерием эффективности режима введения транексамовой кислоты в нашей работе был при-

нят объем кровопотери. Объективного определения объема кровопотери во время операции не проводилось, а данные визуальной оценки не использовались для статистической обработки из-за их субъективности. Кроме того, известно, что транексамовая кислота снижает, главным образом, послеоперационную, а не интраоперационную кровопотерю [11, 13]. Наши данные (табл. 3) и результаты других исследователей [10, 11] показывают, что после первых послеоперационных суток средний уровень гемоглобина меняется незначительно. Поэтому мы считаем, что используя уровень гемоглобина крови через 48 часов после операции можно достаточно точно определить общую периоперационную кровопотерю (показатель позволяет учесть истинную интраоперационную и скрытую кровопотерю). Полученные нами расчетные показатели указывают на некоторое увеличение кровопотери с повышением дозы транексамовой кислоты, однако это не достигает статистической значимости и совпадает с увеличением продолжительности операции.

Исследование было проведено среди пациентов, перенесших плановое первичное бесцементное ТЭТС. Это условие соблюдалось для уменьшения роли дополнительных факторов, влияющих на объем кровопотери. Авторы работы считают, что в большинстве случаев полученные результаты можно проецировать и на другие варианты эндопротезирования крупных суставов. Возможно, что исключением, требующим дополнительных исследований, являются операции, сопровождающиеся повышенной кровопотерей, например ревизионные вмешательства.

Заключение

Повторное болюсное введение 1 г транексамовой кислоты не уменьшает объем кровопотери в сравнении с однократным предоперационным введением 1 г транексамовой кислоты при плановом первичном бесцементном ТЭТС.

Литература

1. Cardone D., Klein A. A. Perioperative blood conservation. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2009; 26 (9): 722–729.
2. Henry D. A., Carless P. A., Moxey A. J. et al. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD001886.
3. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V. et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit. Care* 2010; 14 (2): R52.
4. Zufferey P., Merquiol F., Laporte S. et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 2006; 105 (5): 1034–1046.
5. Lawrence V. A., Silverstein J. H., Cornell J. E. et al. Higher Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion* 2003; 43 (12): 1717–1722.
6. Weber E. W., Slappendel R., Hénon Y. et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). *Eur. J. Anaesthesiol.* 2005; 22 (4): 249–257.
7. Shakur H., Roberts I., Bautista R. et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9734): 23–32.
8. Gill J. B., Rosenstein A. The use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty: a meta-analysis. *J. Arthroplasty* 2006; 21 (6): 869–873.
9. Деметьева И. И., Чарная М. А., Морозов Ю. А. Апротинин: безопасность применения в хирургической практике. *Анестезиология и реаниматология* 2007; 2: 69–71.
10. Catarasa M. A., Olle G., Serra-Prat M. et al. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acid in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *Br. J. Anaesth.* 2006; 96 (5): 576–582.
11. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Замятин М. Н. и соавт. Кровесберегающий эффект транексамовой кислоты при протезировании коленного сустава. *Общая реаниматология* 2008; IV (6): 21–25.
12. Niskanen R. O., Korkala O. L. Tranexamic acid reduces blood loss in cemented hip arthroplasty: A randomized, double-blind study of 39 patients with osteoarthritis. *Acta Orthop.* 2005; 76 (6): 829–832.
13. Husted H., Blönd L., Sonne-Holm S. et al. Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusions in primary total hip arthroplasty: A prospective randomized double-blind study in 40 patients. *Acta Orthop. Scand.* 2003; 74 (6): 665–669.

Поступила 17.12.10