



# Применение ингибиторов фибринолиза при кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения (обзор литературы)

В. Ю. МЕДВЕДЕВА, К. Н. ХРАПОВ, А. А. ХРЯПА, К. Ю. КАНЬКОВА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

При кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения (ИК) частым осложнением является кровотечение. Частота развития данного осложнения у кардиохирургических пациентов оценивается примерно в 10%. По этой причине внедрение программы кровесбережения в кардиохирургии является крайне актуальным. Антифибринолитическая терапия является ключевым фармакологическим средством мультимодальной программы сохранения крови в кардиохирургии с ИК. Применение антифибринолитиков – транексамовой кислоты (ТК) и эпсилон аминокaproновой кислоты (ε-АКК) – является стандартной практикой при сложных кардиохирургических вмешательствах с использованием ИК. Однако в настоящее время продолжается дискуссия в отношении поиска оптимальных доз ε-АКК и ТК для достижения эффективной концентрации в плазме крови с целью ингибирования фибринолиза с минимизацией нежелательных явлений. Применение апротинина имеет ряд потенциальных преимуществ, однако его применение в рутинной клинической практике существенно ограничено. В настоящем обзоре представлены современные подходы к проведению антифибринолитической терапии, рассмотрены механизмы действия основных препаратов, освещены побочные эффекты, связанные с применением антифибринолитических средств.

**Ключевые слова:** ингибиторы фибринолиза, кровотечение, аминокaproновая кислота, транексамовая кислота, апротинин, кардиохирургия с ИК

**Для цитирования:** Медведева В. Ю., Храпов К. Н., Хряпа А. А., Канькова К. Ю. Применение ингибиторов фибринолиза при кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 92–103. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-92-103.

## The use of fibrinolysis inhibitors in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (literature review)

V. YU. MEDVEDEVA, K. N. KHRAPOV, A. A. KHRYPAP, K. YU. KANKOVA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

In cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) is a common complication. The incidence of this complication in cardiac surgery patients is estimated at about 10%. For this reason, the introduction of a patient blood management (PBM) in cardiac surgery is extremely relevant. Antifibrinolytic therapy is a key pharmacological tool of a multimodal PBM in cardiac surgery with CPB. The use of antifibrinolytics (tranexamic acid (TXA) and epsilon aminocaproic acid (EACA)) is standard practice in complex cardiac surgery with CPB. However, there is currently ongoing discussion regarding the search for the optimal dose of EACA and TXA to achieve an effective concentration in blood plasma in order to inhibit fibrinolysis with the minimization of adverse events. The use of aprotinin has a number of potential advantages, but its use in routine clinical practice is significantly limited. This review presents modern approaches to antifibrinolytic therapy, examines the mechanisms of action of the main drugs, highlights the side effects associated with the use of antifibrinolytic agents.

**Key words:** fibrinolysis inhibitors, bleeding, aminocaproic acid, tranexamic acid, aprotinin, cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB)

**For citation:** Medvedeva V. Yu., Khrapov K. N., Khryapa A. A., Kankova K. Yu. The use of fibrinolysis inhibitors in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 92–103. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-92-103.

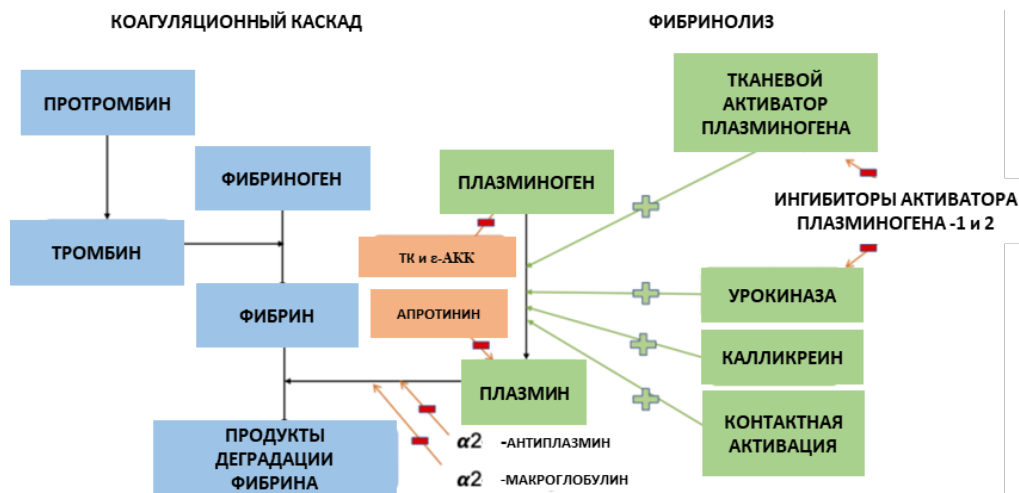
Для корреспонденции:  
Виктория Юрьевна Медведева  
E-mail: mishkinaviki@yandex.ru

Correspondence:  
Victoria Yu. Medvedeva  
E-mail: mishkinaviki@yandex.ru

### Введение

Хирургическое вмешательство на открытом сердце во многих случаях невозможно выполнить без обеспечения неподвижного и бескровного операционного поля, что обуславливает широкое использование искусственного кровообращения (ИК). ИК в кардиохирургии используется уже семьдесят лет. Несмотря на все достижения, проведение ИК связано с такими негативными явлениями, как сердечная недостаточность, повреждение почек и легких, неврологические осложнения и когнитивная дисфункция, а также нарушения в системе гемостаза [1]. Расстройство всех звеньев гемостаза, связанное с ИК, нередко приводит к раз-

витию кровотечений в периоперационном периоде. Частота развития данного осложнения у кардиохирургических пациентов оценивается примерно в 10% [37]. По другим данным, почти половина всех кардиохирургических пациентов требуют периоперационного переливания крови, что составляет приблизительно 20% от общего объема трансфузий, которые проводятся у пациентов хирургического профиля в США [45]. Результаты проведенного в Дании исследования показали, что переливание трансфузионных сред потребовалось в 43–54% случаев при выполнении коронарного шунтирования, в 54–67% случаях при протезировании клапанов сердца, а при выполнении комбинированных вмешательств (реваскуляризации и



**Рис. 1. Схема фибринолиза и механизм действия ингибиторов фибринолиза**

**Fig. 1. The scheme of fibrinolysis and the mechanism of action of fibrinolysis inhibitors**

протезирования клапанов) трансфузии проводили в 80–88% случаев [4]. Известно, что любое переливание гемокомпонентов ассоциируется с увеличением госпитальной смертности, частоты развития периперационной инфекции и посттрансфузионного повреждения легких, количества дней продленной ИВЛ, риска почечной дисфункции. Анализ данных почти 43 тыс. пациентов показал, что стоимость лечения при развитии кровотечения после кардиохирургических операций увеличивается в 1,7 раза [37].

Риск кровотечения у пациентов при кардиохирургических операциях с использованием ИК определяется сочетанием нескольких факторов: травматичностью операции, проведением ИК и его длительностью, продолжительностью аноксии, необходимостью использования гепарина и др. Вероятность развития кровотечения также связана с факторами риска со стороны пациента, включающими пол и возраст, невысокий исходный уровень тромбоцитов и/или фибриногена, прием двойной дезагрегантной и/или антикоагулянтной терапии в предоперационном периоде.

В настоящее время для уменьшения периоперационной кровопотери во время кардиохирургических вмешательств рекомендуют применение мультимодальной стратегии, которая включает использование антифибринолитических средств. Данные метаанализов подтверждают, что их применение уменьшает объем периоперационной кровопотери [29, 40]. Результаты Кохрейновского систематического обзора (252 исследования, анализ свыше 25 тыс. пациентов) также показали, что использование ингибиторов фибринолиза эффективно снижает кровопотерю и потребность в гемотрансфузии, а также частоту выполнения рестернотомии из-за продолжающегося или рецидивирующего кровотечения [21]. Применение антифибринолитиков (транексамовой кислоты (ТК) и эpsilon-аминокапроновой кислоты (ε-АКК)) является стандартной практикой при сложных кардиохирургических вмешательствах с использованием ИК. В рекоменда-

циях Общества торакальных хирургов/Общества сердечно-сосудистых анестезиологов по сохранению крови указано, что применение синтетических антифибринолитических средств, таких как  $\epsilon$ -АКК или ТК, показано для кровесбережения при кардиохирургических вмешательствах (класс рекомендации I, уровень доказательств A) [26].

Однако многие вопросы, связанные с использованием ингибиторов фибринолиза, в настоящее время остаются дискуссионными, в частности, имеются различия в отношении скорости введения препаратов и способе достижения целевой концентрации антифибринолитиков в плазме крови, достаточной для ингибирования фибринолиза без возникновения побочных эффектов [26].

## Фибринолиз

Ключевым фактором фибринолитической системы является плазмин, который, главным образом, активируется двумя сериновыми протеазами: тканевым активатором плазминогена (t-PA) и урокиназой (u-PA), для сбалансированной работы системы имеются и эндогенные ингибиторы плазминогена и плазмينا (например, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1),  $\alpha 2$ -антиплазмин и др.) (рис. 1).

Во время операции в ответ на массивную хирургическую травму клетки эндотелия выделяют большое количество тканевого активатора плазминогена (t-PA), а макрофаги, моноциты и клетки соединительной ткани синтезируют урокиназу (u-PA). Эти активаторы катализируют превращение плазминогена в плазмин. Последний необратимо разрушает фибрин и фибриноген на фрагменты (продукты деградации фибрина (ПДФ), в том числе и D-димер), D-димер является специфическим лабораторным маркером деградации фибрина. ПДФ не способны к образованию нового тромба. При интенсивном образовании плазмينا или плазминогена лизис сгустка может быть чрезмерным, что приводит к развитию кровотечения.

ИК усиливает активацию системы фибринолиза, так, например, в небольшом исследовании было выявлено значительное увеличение концентрации комплексов тромбин-антитромбин III (активация коагуляции), а также концентрации t-PA (тканевого активатора пламиногена) и D-димера в группе пациентов, которые перенесли операцию в условиях ИК, по сравнению с пациентами, перенесшими операцию на грудной клетке без ИК [22]. Авторы предположили, что основная активация процессов свертывания крови и фибринолиза, наблюдаемая во время операций на сердце, вызвана именно использованием ИК.

В другом исследовании у кардиохирургических пациентов было выявлено, что концентрация плазмينا в виде комплексов плазмин- $\alpha$ 2-антиплазмин на старте ИК увеличивается в 4–5 раз в сравнении с исходным уровнем, и остается повышенной в 2–3 раза через 2 часа после окончания ИК, а возвращается к норме только через 24 часа после операции [42]. Важно отметить, что степень активации фибринолиза прямо пропорциональна активации системы коагуляции. Так, например, по некоторым данным, наблюдается существенная связь между концентрацией тромбина и маркерами фибринолиза (D-димер и комплексы плазмин- $\alpha$ 2-антиплазмин). Высокая активность прокоагулянтной системы является доказанным фактом влияния ИК на организм человека, в связи с этим введение гепарина считается основным условием безопасного проведения процедуры ИК. В дополнение к тромбину, маркеры воспаления, например, цитокины, повышение концентрации которых связано с проведением ИК, также способны вызывать активацию пламиногена и его ингибиторов [17].

Кроме того, контакт крови с экстракорпоральным контуром приводит к активации XII фактора, что запускает каскад последовательных реакций калликреин-кининовой системы, в результате чего также увеличивается концентрация плазмينا [17]. В плазме калликреин циркулирует в неактивной форме, известной как прекалликреин или фактор Флетчера, до тех пор, пока не будет активирован фактором XIIa, также известный как фактор Хагемана. К «контактной системе» относятся фактор XII, фактор XI, высокомолекулярный кининоген и прекалликреин, все эти белки связаны между собой. Обычно активность калликреина на поверхности эндотелиальных клеток низкая. Эндотелиальные клетки производят кинины, в том числе и брадикинин, все они быстро расщепляются кининазами – ферментами, которые обнаруживаются в плазме, особенно высокая концентрация их в тканях почек и легких. При соприкосновении крови человека с чужеродной поверхностью экстракорпорального контура фактор XII (FXII) активируется, активный фактор FXIIa преобразует прекалликреин в калликреин. Плазменный калликреин, дополнительно активируя фактор FXII, а также приводит к образованию брадикинина из высокомолекулярного кининогена.

Концентрация брадикинина резко увеличиваются также вследствие снижения его клиренса в легких, поскольку легочный кровоток во время ИК минимальный. Повышение уровня брадикинина приводит к увеличению секреции тканевого активатора пламиногена (tPA), что в свою очередь приводит к увеличению концентрации плазмينا. В конечном итоге, высокие концентрации плазмينا и его активаторов, значительно превышающих уровни его физиологических ингибиторов (ингибитор активатора пламиногена-1 (PAI-1),  $\alpha$ 2-антиплазмин и др.) обуславливают возникновение гипокоагуляции. Из этого следует, что чрезмерное потребление эндогенных ингибиторов фибринолиза является основой для применения антифибринолитической терапии.

Дополнительно, патологический фибринолиз усиливает кровоточивость за счет разрушения рецепторов адгезии тромбоцитов (Gr Ib и Gr IIb) плазмином и D-димером, из-за чего, примерно наполовину, снижается их функциональная активность, особенно при гипотермии. Кроме того, t-PA также оказывает ингибирующее влияние на агрегацию тромбоцитов [17].

### Ингибиторы фибринолиза

К ингибиторам относятся синтетические аналоги лизина – транексамовая кислота (ТК),  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота ( $\epsilon$ -АКК) и природный ингибитор плазменных протеаз, добываемый из легких крупного рогатого скота – аprotинин. Эффект аprotинина в основном связан с ингибированием плазмينا. Механизм действия ТК и  $\epsilon$ -АКК основан на взаимодействии с сайтами связывания лизина на пламиногене (рис. 2).

При развитии фибринолиза (А) пламиноген в результате реакции расщепления превращается в плазмин с помощью t-PA (тканевого активатора пламиногена) на поверхности фибринового сгустка посредством соединения лизин-связывающих участков пламиногена и t-PA с C-концевыми участками лизина на фибрине. Плазмин разрушает пептидные связи фибрин-полимера, образуя дополнительные C-концевые участки лизина на фибрине, что обуславливает новое присоединение пламиногена и t-PA, тем самым ускоряя и усиливая процесс образования плазмينا и расщепление фибрина. Ингибирование фибринолиза (В) происходит в результате присоединения  $\epsilon$ -АКК и ТК к участкам связывания лизина на пламиногене, что предотвращает образование плазмينا и способствует стабильности фибринового сгустка.

**Транексамовая кислота.** Первоначально ТК была открыта исследовательской группой, возглавляемой японским врачом и исследователем Utako Okamoto в 1950-х гг. Впервые результаты исследований, касающиеся их нового препарата, были опубликованы в 1962 г., первоначально ТК использовали в лечении послеродовых кровотечений и гемофилии [39].

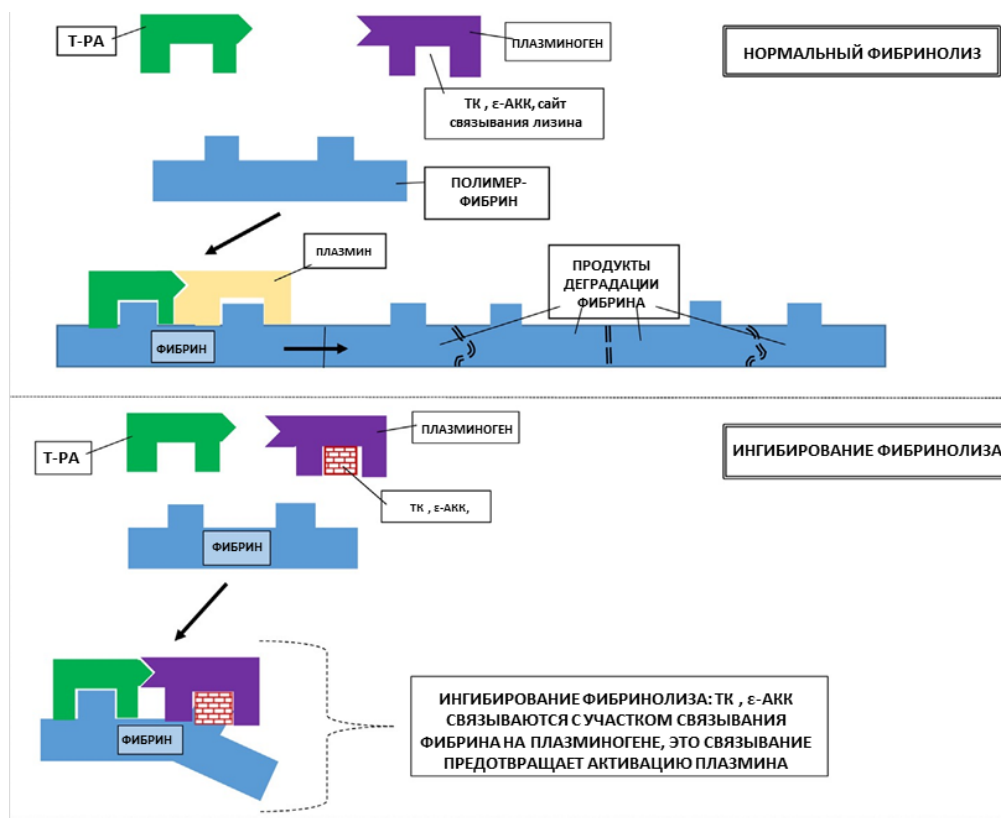


Рис. 2. Схема механизма действия ингибиторов фибринолиза. Адаптировано из [17]

Fig. 2. Diagram of the mechanism of action of fibrinolysis inhibitors. Adapted from [17]

С 1990-х гг. ТК стали использовать в кардиохирургии [17].

Несмотря на широкое применение ТК в кардиохирургии, «оптимальная» концентрация в плазме, на которую следует ориентироваться для максимального ингибирования фибринолиза, неизвестна, и стратегии дозирования значительно различаются. На основе первоначальных исследований, проведенных в 1970-х гг., были предложены две основные целевые концентрации: более низкая концентрация, составляющая приблизительно 10–20 мкг/мл, которая, как полагают, ингибирует приблизительно 80% фибринолиза, и высокая концентрация, составляющая приблизительно 100 мкг/мл, которая должна полностью ингибировать фибринолиз [44]. В исследовании *in vitro*, в котором гиперфибринолиз был индуцирован добавлением высокой дозы тканевого активатора плазминогена в пробу крови из пуповины, полученной при доношенном кесаревом сечении, и к пробе крови здоровых взрослых, концентрация ТК для эффективного ингибирования фибринолиза составила 6,54 мкг/мл (95% ДИ от 5,19 до 7,91 мкг/мл) для крови новорожденных и 17,5 мкг/мл (95% ДИ, от 14,6 до 20,5 мкг/мл) для крови взрослых [50]. Различные установленные целевые концентрации у взрослых были преобразованы в протокол низких доз ТК, соответствующий нагрузочной дозе 10 мг/кг, 1–2 мг/кг в контур аппарата ИК с постоянной инфузией 1 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup> — во время операции, а также протокол применения высоких доз (использовали в исследовании BART)

[15] с нагрузочной дозой 30 мг/кг, 2 мг/кг в первичный объем аппарата ИК и постоянной инфузией 16 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup> во время операции (таблица) [44].

Однако в последующем результаты ряда исследований [19] показали, что эти протоколы у большинства пациентов приводили к достижению концентраций в плазме крови, значительно превышающих целевые концентрации: от 28 до 55 мкг/мл в группе «низких доз» и от 114 до 209 мкг/мл в группах «высоких доз» [3, 19].

Определение целевой концентрации и оценка полного ингибирования фибринолиза в значительной степени зависят от используемых анализов, и тест-система *in vitro* может не полностью отражать события *in vivo* во время кардиохирургических вмешательств. В рандомизированном контролируемом исследовании у кардиохирургических пациентов сравнивали эффективность высоких доз (30 мг/кг, затем 16 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup>) с эффектами модифицированной низкодозной схемой введения ТК (5 мг/кг, затем 5 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup>), а также с плацебо [11]. Скорость лизиса, измеренная через 30 мин с помощью тромбоэластографии, не выявила какой-либо существенной разницы между тремя группами. Однако уровень D-димера в группе плацебо постоянно повышался в течение операции, тогда как выработка D-димера была полностью подавлена в обеих группах с использованием ингибиторов фибринолиза.

В исследовании, проведенном у детей, перенесших операцию на сердце, которые получили нагрузочную дозу ТК 10 мг/кг с последующей

## Рекомендуемые дозы фибринолитических препаратов у взрослых

Recommended doses of fibrinolytic drugs in adults

| Ингибитор фибринолиза     | Рекомендуемая доза для взрослых                                                                                                                       |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Апротинин                 | «Полная доза»: $2 \cdot 10^6$ КИЕ болюсно, $2 \cdot 10^6$ КИЕ болюс в первичный объем аппарата ИК, непрерывная инфузия $5 \cdot 10^5$ КИЕ в час       |
|                           | «Половинная доза»: $1 \cdot 10^6$ КИЕ болюсно, $1 \cdot 10^6$ КИЕ болюс в первичный объем аппарата ИК, непрерывная инфузия $2,5 \cdot 10^5$ КИЕ в час |
| Транексамовая кислота     | «Высокие дозы»: 30 мг/кг болюс, 2 мг/кг в первичный объем аппарата ИК, и непрерывная инфузия 16 мг·кг·ч                                               |
|                           | «Низкие дозы»: 10 мг/кг болюс, 1–2 мг/кг в первичный объем аппарата ИК, и непрерывная инфузия 1 мг·кг·ч                                               |
| ε-Аминокапроновая кислота | 100 мг/кг болюс, 5 мг/кг в первичный объем аппарата ИК, и непрерывная инфузия 30 мг·кг·ч                                                              |

Примечание: КИЕ – калликреин-инактивирующие единицы.

непрерывной инфузией  $10 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ , что обычно определяется как протокол низких доз у детей [14], добавление сверхвысоких концентраций активатора плазминогена тканевого типа *in vitro* (1535 и 2539 единиц/мл) не было связано с какой-либо активацией фибринолиза при оценке с помощью ротационной тромбоэластометрии. Эти результаты подтвердили, что использование протоколов с низкими дозами также может приводить к эффективному ингибированию фибринолиза [13]. С другой стороны, клиническая эффективность этих протоколов с точки зрения снижения кровопотери и потребности в переливании компонентов крови еще окончательно не доказана. S. Sigaut et al. опубликовали (2014) исследование, в которое было включено 600 пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство с ИК. В 1-й группе пациентов использовали высокую дозу ТК (нагрузочная доза 30 мг/кг, 2 мг/кг в первичный объем аппарата ИК и постоянная инфузия  $16 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ ), во 2-й группе использовали низкую дозу (нагрузочная доза 10 мг/кг, 1 мг/кг в первичный объем аппарата ИК и постоянная инфузия  $1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ ) [44]. В исследовании были включены как пациенты с высоким риском кровопотери (пациенты, получающие двойную дезагрегантную терапию в течение 5 дней после операции, после повторного кардиохирургического вмешательства, после комбинированного вмешательства – аортокоронарного шунтирования и операции на клапане, операции на нескольких клапанах, операции на аорте, удаление внутрисердечной опухоли, и хирургическое вмешательство по поводу эндокардита), так и с низким риском кровотечения [44]. Хотя до 7-го дня не было никакой разницы в объеме трансфузии компонентов крови между двумя группами в общей популяции, в подгруппе высокого риска, получавшей высокую дозу ТК, отмечали меньшее количество повторных операций, связанных с кровотечением. Кроме того, в той же подгруппе, получавшей высокие дозы, снизился процент случаев, когда проводили трансфузию свежзамороженной плазмы и концентрата тромбоцитов, а также уменьшилось общее количество перелитых компонентов крови.

В нерандомизированном одноцентровом исследовании, основанном на данных реестра, включавшем приблизительно 1200 пациентов, T. Waldow et al. (2013) оценили клиническую эффективность трех

различных режимов дозирования ТК (1 г болюсно; 5 г болюсно; 3 г болюсно +  $15 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$  инфузия во время пережатия аорты). Послеоперационная кровопотеря не различалась между группами с различными режимами дозирования ТК, также не было отмечено различий в частоте инфаркта миокарда, инсульта и 30-дневной смертности [48].

Основным побочным действием ТК считается ее проконвульсантный эффект, возникающий при достижении высокой концентрации в плазме. Это обстоятельство заставляет многих клиницистов с осторожностью подходить к выбору дозировки препарата, особенно при наличии почечной дисфункции. В 2010 г. в двух канадских кардиологических центрах выявили увеличение частоты судорожных припадков после замены апротинина на ТК, причем у разных пациентов доза ТК варьировала в значительной степени (от 61 до 259 мг/кг) [35]. Другими основными факторами риска оказались возраст пациента и оперативные вмешательства с ИК. Эти результаты были подтверждены в ретроспективном исследовании, которое показало увеличение частоты развития судорог, связанных с использованием ТК, особенно после кардиохирургических вмешательств с ИК [27]. В исследовании, в котором сравнивали группу пациентов (31 пациент) получивших ТК (10 мг/кг с последующей инфузией  $1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ ) с группой пациентов (30 пациентов), у которых использовали ε-АКК (50 мг/кг, затем  $25 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ ) при операциях на грудной аорте, риск развития судорог был незначительно выше в группе с использованием ТК (10% и 3,3% соответственно,  $p > 0,05$ ) [31]. В исследовании, включавшем 604 пациента, при использовании ТК (2 г, 0,5 г/ч и 2 г в контур ИК) также было отмечено увеличение частоты судорог по сравнению с ε-АКК (10 г, 2,5 г/ч и 10 г в контур ИК) (7,6% и 3,3% соответственно  $p = 0,019$ ) [33]. При этом имеются данные, что частота судорог может не зависеть от дозы вводимой ТК. Результаты многоцентрового исследования ATACAS, опубликованного в 2017 г., в котором приняло участие более 4500 пациентов, показали, что применение низкой дозы ТК (50 мг/кг) в сравнении с высокой дозой (100 мг/кг) не показало преимуществ с точки зрения частоты развития судорог, однако при большей дозировке был отмечен значимо меньший объем кровопотери и перелитых гемокомпонентов [36].

Хотя лежащие в их основе механизмы до конца не выяснены, существует предположение, что ТК усиливает нейрональные возбуждение, поскольку является ингибитором рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и глицина [28]. С учетом сходства по химической структуре с ГАМК и глицином, вполне возможно, что ТК, взаимодействуя с ГАМК и глициновыми рецепторами, способствует увеличению частоты судорожных припадков. Однако  $\epsilon$ -АКК, также имеющая сходство по химической структуре с ГАМК и глицином, не приводит к возникновению таких неврологических осложнений. Интересно, что в определенной степени изофлуран и в меньшей степени пропофол способны нивелировать влияние ТК на глициновые рецепторы [28]. Кроме того, пиковая концентрация ТК в спинномозговой жидкости достигалась приблизительно через 5 часов после достижения максимальной концентрации в плазме крови. Эти фармакокинетические особенности могут объяснить задержку от 7 до 8 часов между введением ТК и развитием судорог после кардиохирургических вмешательств [43].

Интересно, что в исследовании CRASH-3, включавшем почти 13 тыс. пациентов, частота развития судорог была сходной между плацебо и исследовательской группой, при этом было обнаружено, что в группе ТК была ниже смертность, что указывает на несомненное преимущество применения препарата, и, возможно, переоцененное значение его проконвульсантного эффекта [8]. В этой связи, хотя биохимические механизмы вполне могут объяснить связь между ТК и судорогами, особенности популяции кардиохирургических больных и воздействие ИК на ЦНС (с возможным взаимодействием с гематоэнцефалическим барьером) также могут оказать существенное влияние на частоту развития судорожных припадков.

Несмотря на потенциальную связь между ТК и судорогами, точная связь между судорогами, вызванными ТК, и повышенной смертностью неясна. В большом ретроспективном клиническом исследовании, проведенном у пациентов, перенесших операцию на сердце с ИК без ТК, частота судорог составила 1% и была связана с пятикратным увеличением смертности [18]. Крупное ретроспективное исследование, включавшее более 11 500 кардиохирургических пациентов, включая пациентов, получавших ТК (30 мг/кг, затем 16 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup>, с добавлением 2 мг/кг в первичный объем аппарата ИК) сообщили о 0,9% частоте клинических приступов, связанной с более чем в 2,5 раза более высокой госпитальной смертностью у этих пациентов [43]. Понимая современный молекулярный механизм клинических судорог, связанный с ТК, представляется маловероятным, что временная блокада рецепторов может приводить к структурному повреждению головного мозга, полиорганной недостаточности и смерти. Более вероятно, что региональная или местная гипоперфузия головного мозга и повреждение тканей, которые могут отражать повреждение других тканей/конечных органов, приводят к региональному/местному нару-

шению гематоэнцефалического барьера и большей восприимчивости к эффектам ТК.

Результаты исследований, в которых при применении ТК выявили увеличение смертности у пациентов, перенесших операции на открытом сердце, вызывают серьезную озабоченность. Однако ретроспективные данные этих исследований и огромная межцентровая вариабельность частоты осложнений ограничивают значимость этих наблюдений. Несмотря на то, что эти исследования включали относительно большое число пациентов, необходимы дальнейшие проспективные исследования [27].

*$\epsilon$ -Аминокапроновая кислота.*  $\epsilon$ -Аминокапроновая кислота ( $\epsilon$ -АКК) также является аналогом лизина, этот препарат используется в кардиохирургии уже более 3 десятилетий, главным образом в США [15]. Имеются данные, полученные в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях, свидетельствующие об эффективности применения  $\epsilon$ -АКК с целью снижения послеоперационного кровотечения [20, 25]. Так, например, в 2006 г. M. Kikura et al. провели исследование, в которое было включено 100 пациентов. В основной группе пациенты получали  $\epsilon$ -АКК в дозе 100 мг/кг в течение 20–30 мин после индукции анестезии с последующей непрерывной инфузией 1 г/ч во время операции, а также 10 г в первичный объем аппарата ИК, в контрольной группе пациентам проводили инфузию физиологического раствора [25]. Результаты исследования показали, что профилактическое введение  $\epsilon$ -АКК привело к уменьшению объема послеоперационной кровопотери на 30%, правда это не привело к значительному сокращению периперационной гемотрансфузии. Результаты другого крупного проспективного обсервационного исследования (4374 пациента), в котором оценивали эффективность применения  $\epsilon$ -АКК, ТК и аprotинина, показали, что назначение всех препаратов приводило к снижению периперационной кровопотери [32]. Результаты метаанализа данных, полученных в 138 рандомизированных контролируемых исследованиях у кардиохирургических пациентов, также демонстрируют снижение потребности в гемотрансфузии при профилактическом использовании  $\epsilon$ -АКК [5]. Проведено несколько исследований, в которых сравнивали эффективность  $\epsilon$ -АКК с другими фибринолитиками [10, 20, 31].

Например, в исследовании, в которое было включено 78 пациентов, эффективность применения  $\epsilon$ -АКК оценивали при проведении операции коронарного шунтирования [20]. Было выделено 3 группы: в 1-й группе пациенты получали нагрузочную дозу 100 мг/кг  $\epsilon$ -АКК с последующей непрерывной инфузией 30 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup> и 5 г в первичный объем аппарата ИК, во 2-й группе пациентам вводили аprotинин по схеме полный «Хаммерсмит» (2 млн КИЕ болюсно, 500 КИЕ/ч на постоянную инфузию, 2 млн КИЕ в первичный объем аппарата ИК), а в 3-й группе назначали плацебо. Исследователи наблюдали значительное снижение концентрации

D-димера и снижение кровопотери по дренажам в течение 24 часов в группах пациентов, в которых использовали антифибринолитики, при этом никакой разницы между группами с применением аprotинина и  $\epsilon$ -АКК выявлено не было.

При сравнении эффектов  $\epsilon$ -АКК и ТК в рандомизированном исследовании с участием 64 взрослых пациентов, также не было выявлено существенных различий в объеме кровопотери и потребности в гемотрансфузии при применении этих антифибринолитиков во время кардиохирургических вмешательств [31].

Результаты другого одноцентрового ретроспективного обсервационного исследования с участием 120 пациентов, в котором сравнивали эффективность применения ТК и  $\epsilon$ -АКК во время кардиохирургических операций на грудной аорте с ИК, частота возникновения массивного кровотечения (определяемое как совокупность потерь по дренажам  $> 1\,500$  мл в любой 8-часовой период после операции, периоперационное переливание  $> 10$  Ед эритроцитарной массы, рестернотомия или смерть от кровотечения в течение 30 дней), была ниже у пациентов, которым назначали  $\epsilon$ -АКК (8,3%) по сравнению с пациентами, у которых использовали транексамовую кислоту – 16,7%, правда различия были статистически незначимы ( $p=0,17$ ) [10]. В настоящий момент не существует однозначного мнения по поводу режима дозирования, поскольку данные о целевых концентрациях  $\epsilon$ -АКК крайне вариабельны. Считается, что целевая концентрации  $\epsilon$ -АКК составляет приблизительно 100–150 мкг/мл, но в литературе встречаются данные, что целевая концентрация может составлять 250 мкг/мл [12]. V. G. Nielsen et al. (2007) проверили влияние  $\epsilon$ -АКК на скорость образования/лизиса сгустка с помощью модели гиперфибринолиза *in vitro*. Плазму человека подвергали воздействию 1000 ЕД/мл тканевого активатора плазминогена, содержащего 0, 13, 65 или 130 мкг/мл  $\epsilon$ -АКК, с количественной оценкой кинетики роста/лизиса сгустка с помощью тромбэластографии. Воздействие на плазму 1000 ЕД/мл тканевого активатора плазминогена (t-РА) приводило к образованию сгустка, лизис которого происходил в течение 2 мин в пробе без  $\epsilon$ -АКК. Во всех пробах с различными концентрациями  $\epsilon$ -АКК наблюдали значительное увеличение скорости образования сгустка по сравнению с образцами без  $\epsilon$ -АКК. Плотность сгустка значимо увеличивалась в зависимости от концентрации  $\epsilon$ -АКК. Также в пробах с  $\epsilon$ -АКК значительно увеличивалось время начала лизиса сгустка и снижалась скорость лизиса. В образцах с концентрацией  $\epsilon$ -АКК 130 мкг/мл не отмечали признаков лизиса в течение 30 мин [38].

Для поддержания концентрации  $\epsilon$ -АКК 130 мкг/мл некоторые авторы предлагали использовать болюсное введение 100 мг/кг  $\epsilon$ -АКК каждые четыре часа [47]. Схожий уровень концентрации  $\epsilon$ -АКК в плазме обеспечивает и другой режим дозирования, с болюсным ведением 150 мг/кг во вре-

мя индукции и последующей инфузией 30 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup>. [17] Для поддержания целевой концентрации обычно применяют комбинированную схему введения препарата (болюс и непрерывная инфузия), однако используют и иные способы введения (только непрерывная инфузия  $\epsilon$ -АКК или болюсное введение). S. Chauhan et al. (2023) сравнили три способа введения  $\epsilon$ -АКК (однократный болюсный, болюсный с последующей инфузией и три болюсных введения с разными интервалами времени), и обнаружили, что все режимы введения  $\epsilon$ -АКК снижают кровопотерю, но лучший эффект наблюдали при болюсном введении с последующей непрерывной инфузией или выполнении нескольких болюсных инъекций [6]. При кардиохирургических вмешательствах с ИК  $\epsilon$ -АКК также добавляют в объем первичного заполнения аппарата ИК. Так, например, E. R. Strauss et al. (2021) предложили введение  $\epsilon$ -АКК 2 г/ч в течение 5 часов после установки центрального венозного катетера, 5 г болюса  $\epsilon$ -АКК в первичный объем аппарата ИК и 5 г болюса в конце ИК перед введением протамина. По мнению авторов, этот режим дозирования был наиболее оптимальным для поддержания целевой концентрации – 130 мкг/мл – на протяжении всего оперативного вмешательства [46].

Данных о побочных эффектах применения  $\epsilon$ -АКК не так много. С учетом влияния  $\epsilon$ -АКК на фибринолиз, существует потенциальная возможность увеличения риска развития тромбоэмболических осложнений. В литературе встречается лишь несколько отдельных сообщений о тромбоэмболических осложнениях, связанных с  $\epsilon$ -АКК [17]. В 2016 г. было опубликовано исследование, в котором авторы впервые изучали связь между возникновением послеоперационной когнитивной дисфункции и применением различных ингибиторов фибринолиза [30]. Авторы сравнили влияние  $\epsilon$ -АКК и ТК на частоту возникновения послеоперационной когнитивной дисфункции у 151 пациента после различных операций на сердце с ИК. Результаты продемонстрировали более высокую частоту возникновения послеоперационной когнитивной дисфункции через 6 недель в группе  $\epsilon$ -АКК (59,3%) по сравнению с ТК (46,4%). Однако впоследствии эти данные не были подтверждены в других исследованиях.

Также имеются противоречивые данные и в отношении влияния  $\epsilon$ -АКК на функцию почек. В проспективном исследовании с участием пациентов, которым выполняли операции на грудной аорте, проводили сравнение эффективности и безопасности применения  $\epsilon$ -АКК и ТК. Результаты исследования показали более высокую частоту острого почечного повреждения в группе пациентов, в которой использовали  $\epsilon$ -АКК по сравнению с пациентами, у которых применяли ТК (40% и 16%, соответственно) [31]. В то же время, Кокренский обзор 2011 г., включающий в себя и исследования, которые проводились и у кардиохирургических пациентов, не выявил увеличения частоты острого почечного повреждения, при использовании

ε-АКК по сравнению с плацебо или ТК [21]. Схожие результаты представлены и в систематический обзор, опубликованный в 2012 г., в котором были объединены рандомизированные и наблюдательные исследования безопасности использования ингибиторов фибринолиза в кардиохирургии, авторы пришли к выводу, что использование ε-АКК с точки зрения возникновения послеоперационного острого почечного повреждения является более безопасным по сравнению с аprotинином, и риск развития этого осложнения не отличается по сравнению ТК или плацебо [23]. В более позднем одноцентровом наблюдательном исследовании с участием 120 кардиохирургических пациентов, по результатам исследования также не было выявлено различий в частоте послеоперационного острого почечного повреждения между группами пациентов, у которых использовали ε-АКК и ТК [10]. Таким образом, в настоящее время убедительных данных, свидетельствующих о наличии четкой связи между использованием ε-АКК и возникновением послеоперационного острого почечного повреждения, не получено.

**Аprotинин.** Аprotинин является конкурентным ингибитором нескольких сериновых протеаз, включая плазмин, калликреин и активированный фактор XII. Впервые аprotинин был описан в 30-х гг. XX столетия, а использован в клинической практике в 1950-х гг. при лечении панкреатита [17]. Гемостатические свойства аprotинина были случайно обнаружены I. Kirkland et al. в начале 1980-х гг., которые отметили при применении этого препарата «необычно сухое кардиохирургическое поле» при операции с использованием ИК. В 1993 г. применение аprotинина было одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для использования при плановых операциях аортокоронарного шунтирования. Имеются данные, подтверждающие, что среди антифибринолитических средств он обладает более выраженной антифибринолитической активностью [21], а также уменьшает проявления системной воспалительной реакции при проведении ИК [17].

Однако, начиная с 2005 г., данные ретроспективных исследований показали увеличение частоты побочных эффектов, связанных с применением аprotинина во время кардиохирургических вмешательств [24]. В исследовании, проведенном D. T. Mangano et al. (2006), обнаружили, что аprotинин может быть связан с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда или сердечная недостаточность), цереброваскулярных осложнений (инсульт, энцефалопатия или кома) и почечной дисфункции/недостаточности [32]. В другом исследовании, проведенном K. Karkouti et al. (2006), также выявили повышенный риск почечной токсичности при применении аprotинина [24]. В 2007 г. были опубликованы предварительные данные рандомизированного проспективного исследования Blood conserva-

tion using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART) [15], проведенном с участием кардиохирургических пациентов высокого риска. Эти данные свидетельствовали о повышенной смертности, связанной с применением аprotинина (6% 30-дневной смертности для аprotинина) по сравнению с аналогами лизина (3,9% для ТК и 4% для ε-АКК). После этого последовало предупреждение Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). В ноябре 2007 г., следуя запросам органов здравоохранения Германии и FDA, компания Bayer Healthcare (Лeverкузен, Германия) объявила об отзыве аprotинина с рынка.

Однако в 2012 г. Европейское агентство лекарственных средств (EMA) сообщило о мнении комитета, включающего экспертов в этой области, в отношении ряда проблем, связанных с проведением исследования BART, которые ставят под сомнение полученные выводы. Был выделен ряд важных проблем, таких как дисбаланс в способах применения антикоагулянтов (гепарин), ненадлежащий мониторинг применения этих препаратов и неоправданное исключение пациентов из исследования. Кроме того, были сделаны выводы, что результаты исследования BART не были воспроизведены в других исследованиях и имеющиеся данные показывают, что при определенных показаниях польза от применения аprotинина превышает его риски. В последующем было опубликовано несколько метаанализов, но все они включали данные исследования BART, что вызывает некоторые сомнения в объективности полученных результатов [23, 34].

В 2011 г. были опубликованы данные одноцентрового наблюдательного исследования, в котором сравнили результаты до и после запрета аprotинина (аprotинин получали 325 пациентов, аналоги лизина – 456), прекращение использования аprotинина не привело к снижению смертности, однако при этом увеличился риск интраоперационного использования препаратов крови [9].

Результаты систематического обзора, включающего 252 рандомизированных клинических исследования с участием порядка 25 тыс. пациентов, показали, что применение аprotинина имеет небольшое преимущество перед аналогами лизина в снижении пери- и послеоперационной кровопотери, а также потребности в гемотрансфузиях, при аналогичной частоте побочных эффектов [21]. Несколько позднее G. J. Walkden et al. (2013) опубликовали результаты одноцентрового исследования по типу «случай-контроль», включающего более 3000 кардиохирургических пациентов [49]. После корректировки с учетом различных исходных факторов риска, авторы обнаружили, что отказ от использования аprotинина был связан со значительным увеличением 30-дневной смертности в группе высокого риска (сложные операции, включающие замену нескольких клапанов, вмешательства на восходящей аорте или дуге аорты, рестернотомии или неотложные операции). Кроме того, увеличилось объем кровопотери и потребность

в трансфузиях компонентов крови, а также частота выполнения повторного хирургического вмешательства и количество случаев развития почечной недостаточности, особенно в подгруппе пациентов с высоким риском. Однако результаты, полученные в исследованиях «случай-контроль», следует интерпретировать с осторожностью, учитывая повышенный риск систематической ошибки, связанный с таким дизайном исследования.

В сентябре 2011 г. Министерство здравоохранения Канады и в феврале 2012 г. ЕМА (Европейское агентство лекарственных средств) приостановили запрет на продажи апротинина. Однако было заявлено, что апротинин следует назначать только при проведении первичного аортокоронарного шунтирования и следует избегать его применения у пациентов с хронической почечной дисфункцией из-за повышенного риска развития послеоперационной почечной недостаточности и необходимости проведения заместительной почечной терапии.

Эффективность апротинина, по-видимому, может варьировать в зависимости от типа операции и сопутствующей патологии. Например, применение апротинина не приводило к снижению риска кровотечения или потребности в переливании крови у пациентов, перенесших расслоение аорты типа А [41]. Хотя данное исследование не продемонстрировало какой-либо пользы от применения апротинина, однако, было отмечено, что использование апротинина не увеличивает риск почечной недостаточности, инсульта или смерти у этой сложной группы пациентов.

В 2024 г. было опубликовано многоцентровое ретроспективное исследование, в которое было включено 693 кардиохирургических пациента, получавших апротинин или транексамовую кислоту в период с декабря 2017 г. по сентябрь 2020 г. [16]. Процент пациентов с тяжелым или массивным кровотечением оказался одинаковым в обеих группах, как и потребность в препаратах крови в периоперационный период. Однако объем послеоперационной кровопотери через 12 часов был достоверно ниже в группе апротинина (383 мл (241; 625) против 450 мл (290; 730),  $p < 0,01$ ). При этом по сравнению с транексамовой кислотой интраоперационное применение апротинина было связано с повышенным риском тромбоэмболических осложнений (скорректированное отношение рисков 2,30 [95% ДИ: 1,06–5,30];  $p = 0,04$ ). Учитывая невыраженное снижение кровопотери за счет значительного увеличения частоты нежелательных явлений, связанных с тромбоэмболией, авторы сделали вывод, что применение апротинина у кардиохирургических пациентов высокого риска должно основываться на тщательно продуманной оценке соотношения пользы и риска [16].

В другом ретроспективном исследовании, опубликованном в 2022 г. (для анализа было отобрано 439 кардиохирургических пациента), было показано, что внедрение протокола ARCOTHOVA с применением апротинина привело к снижению потребности в переливании крови и уменьшению количества осложнений. По сравнению с ТК применение апротинина в течение 2 лет привело к существенной экономии средств, экономия была в основном обусловлена стоимостью пребывания в отделении интенсивной терапии [7].

Результаты недавнего систематического обзора и метаанализа показали, что применение апротинина снижает риск послеоперационной кровопотери, повторного хирургического вмешательства по причине кровотечения и снижает потребность в переливании крови у детей, перенесших операцию на сердце. Авторы сделали вывод, что на важные показатели безопасности апротинин, скорее всего, не влияет. Большинство из этих результатов также можно было наблюдать у новорожденных. Сравнительная эффективность и безопасность апротинина по сравнению с аналогами лизина остаются спорными, но по мнению авторов, результаты проведенного мета-анализа, по-видимому, указывают на превосходство апротинина над аналогами лизина. В заключении авторы констатируют, что в дополнение к исследованиям, характеризующим интраоперационную фармакокинетику апротинина, существует настоятельная необходимость в проведении полноценных РКИ, включающих однородные группы пациентов [2].

### Заключение

Антифибринолитики играют важную роль в кардиохирургии, где риск периоперационного кровотечения высок и затрагивает большинство пациентов, эффективно снижая риск кровотечения, объем трансфузии компонентов крови и частоту повторных операций, а также связанные с ними заболеваемость и смертность. Они представляют собой неотъемлемую часть фармакологического арсенала для контроля состояния системы гемостаза. Однако использование этих препаратов в кардиохирургии недостаточно подробно описано в современных рекомендациях, что отчасти объясняется нехваткой достоверных данных. Многие авторы исследований и систематических обзоров считают, что имеется насущная необходимость в проведении сравнительных клинических исследований с использованием основных антифибринолитиков, чтобы определить наилучшие протоколы и дозы для использования на практике и, таким образом, унифицировать практику. Также на сегодняшний день недостаточно данных для подтверждения безопасности апротинина, что необходимо для полного его возвращения в рутинную клиническую практику.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

# ЛИТЕРАТУРА

# REFERENCES

1. Колбинцев С. И., Яворовский А. Г., Зюляева Т. П., Дымова О. В. Значение местного применения транексамовой кислоты при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – № 3. – С. 10–17. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-10-17.
2. Atasever A. G., Eerens M., Van den Eynde R. et al. Efficacy and safety of aprotinin in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // Eur J Anaesthesiol. – 2022. – Vol. 39, № 4. – P. 352–367. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001632.
3. Bojko B., Vuckovic D., Mirnaghi F. et al. Therapeutic monitoring of tranexamic acid concentration: high-throughput analysis with solid-phase microextraction // Ther Drug Monit. – 2012. – Vol. 34, № 1. – P. 31–7. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3182400540.
4. Brouwers C., Hooftman B., Vonk S. et al. Benchmarking the use of blood products in cardiac surgery to stimulate awareness of transfusion behaviour: Results from a four-year longitudinal study // Neth Heart J. – 2017. – Vol. 25, № 3. – P. 207–214. DOI: 10.1007/s12471-016-0936-1.
5. Brown J. R., Birkmeyer N. J., O'Connor G. T. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 22. – P. 2801–2813. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671222.
6. Chauhan S., Bisoi A. K., Rao B. H. et al. Dosage of Epsilon Aminocaproic Acid to reduce postoperative blood loss // Asian Cardiovasc Thorac Ann. – 2000. – Vol. 8. – P. 158. PMID: 10824468.
7. Colson P., Fellahi J. L., Gaudard P. et al. Cost Analysis of aprotinin reintroduction in french cardiac surgery centres: a real-world data-based analysis // Adv Ther. – 2023. – Vol. 40, № 4. – P. 1803–1817. DOI: 10.1007/s12325-023-02464-7.
8. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial // Lancet. – 2019. – Vol. 394, № 10210. – P. 1713–1723. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0.
9. DeSantis S. M., Toole J. M., Kratz J. M. et al. Early postoperative outcomes and blood product utilization in adult cardiac surgery: the post-aprotinin era // Circulation. – 2011. – Vol. 124, Suppl 11. – P. S62–69. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002543.
10. Falana O., Patel G. Efficacy and safety of tranexamic acid versus ε-aminocaproic acid in cardiovascular surgery // Ann Pharmacother. – 2014. – Vol. 48, № 12. – P. 1563–1569. DOI: 10.1177/1060028014549558.
11. Faraoni D., Cacheux C., Van Aelbrouck C. et al. Effect of two doses of tranexamic acid on fibrinolysis evaluated by thromboelastography during cardiac surgery: a randomised, controlled study // Eur J Anaesthesiol. – 2014. – Vol. 31, № 9. – P. 491–498. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000051.
12. Faraoni D., Rahe C., Cybulski K. A. Use of antifibrinolytics in pediatric cardiac surgery: Where are we now? // Paediatr Anaesth. – 2019. – Vol. 29, № 5. – P. 435–440. DOI: 10.1111/pan.13533.
13. Faraoni D., Rozen L., Willems A. et al. Experimental model of hyperfibrinolysis designed for rotational thromboelastometry in children with congenital heart disease // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2015. – Vol. 26, № 3. – P. 290–297. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000238.
14. Faraoni D., Willems A., Melot C. et al. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // Eur J Cardiothorac Surg. – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 781–786. DOI: 10.1093/ejcts/ezs127.
15. Fergusson D. A., Hébert P. C., Mazer C. D. et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358, № 22. – P. 2319–2331. DOI: 10.1056/NEJMoa0802395.
16. Gallo E., Gaudard P., Provenchère S. et al. APACHE investigators. Use of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery patients with high-risk for excessive bleeding (APACHE) trial: a multicentre retrospective comparative non-randomized historical study // Eur J Cardiothorac Surg. – 2024. – Vol. 65, № 2. DOI: 10.1093/ejcts/ezae001.
17. Gerstein N. S., Brierley J. K., Windsor J. et al. Antifibrinolytic agents in cardiac and noncardiac surgery: a comprehensive overview and update // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2017. – Vol. 31, № 6. – P. 2183–2205. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.02.029.
18. Goldstone A. B., Bronster D. J., Anyanwu A. C. et al. Predictors and outcomes of seizures after cardiac surgery: a multivariable analysis of 2,578 patients // Ann Thorac Surg. – 2011. – Vol. 91, № 2. – P. 514–518. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.090.
19. Grassin-Delyle S., Tremey B., Abe E. et al. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // Br J Anaesth. – 2013. – Vol. 111, № 6. – P. 916–924. DOI: 10.1093/bja/aet255.
20. Greilich P. E., Jessen M. E., Satyanarayana N. et al. The effect of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin on fibrinolysis and blood loss in patients undergoing primary, isolated coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. Anesth Analg. – 2009. – Vol. 109, № 1. – P. 15–24. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a40b5d.
1. Kolbintsev S.I., Yavorovskiy A.G., Zyulyaeva T.P., Dymova O.V. Value of local administration of tranexamic acid in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Messenger of anesthesiology and resuscitation, 2017, vol. 14, no. 3, pp. 10–17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-10-17.
2. Atasever A.G., Eerens M., Van den Eynde R. et al. Efficacy and safety of aprotinin in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Eur J Anaesthesiol, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 352–367. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001632.
3. Bojko B., Vuckovic D., Mirnaghi F. et al. Therapeutic monitoring of tranexamic acid concentration: high-throughput analysis with solid-phase microextraction. Ther Drug Monit, 2012, vol. 34, no. 1, pp. 31–7. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3182400540.
4. Brouwers C., Hooftman B., Vonk S. et al. Benchmarking the use of blood products in cardiac surgery to stimulate awareness of transfusion behaviour: Results from a four-year longitudinal study. Neth Heart J, 2017, vol. 25, no. 3, pp. 207–214. DOI: 10.1007/s12471-016-0936-1.
5. Brown J.R., Birkmeyer N.J., O'Connor G.T. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. Circulation, 2007, vol. 115, № 22, P. 2801–2813. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671222.
6. Chauhan S., Bisoi A.K., Rao B.H. et al. Dosage of Epsilon Aminocaproic Acid to reduce postoperative blood loss. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2000, vol. 8, pp. 158. PMID: 10824468.
7. Colson P., Fellahi J.L., Gaudard P. et al. Cost Analysis of aprotinin reintroduction in french cardiac surgery centres: a real-world data-based analysis. Adv Ther, 2023, vol. 40, no. 4, pp. 1803–1817. DOI: 10.1007/s12325-023-02464-7.
8. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet, 2019, vol. 394, no. 10210, pp. 1713–1723. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0.
9. DeSantis S.M., Toole J.M., Kratz J.M. et al. Early postoperative outcomes and blood product utilization in adult cardiac surgery: the post-aprotinin era. Circulation, 2011, vol. 124, Suppl 11, pp. S62–69. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002543.
10. Falana O., Patel G. Efficacy and safety of tranexamic acid versus ε-aminocaproic acid in cardiovascular surgery. Ann Pharmacother, 2014, vol. 48, no. 12, pp. 1563–1569. DOI: 10.1177/1060028014549558.
11. Faraoni D., Cacheux C., Van Aelbrouck C. et al. Effect of two doses of tranexamic acid on fibrinolysis evaluated by thromboelastography during cardiac surgery: a randomised, controlled study. Eur J Anaesthesiol, 2014, vol. 31, no. 9, pp. 491–498. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000051.
12. Faraoni D., Rahe C., Cybulski K. A. Use of antifibrinolytics in pediatric cardiac surgery: Where are we now? Paediatr Anaesth, 2019, vol. 29, no. 5, pp. 435–440. DOI: 10.1111/pan.13533.
13. Faraoni D., Rozen L., Willems A. et al. Experimental model of hyperfibrinolysis designed for rotational thromboelastometry in children with congenital heart disease. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015, vol. 26, no. 3, pp. 290–297. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000238.
14. Faraoni D., Willems A., Melot C. et al. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, vol. 42, no. 5, pp. 781–786. DOI: 10.1093/ejcts/ezs127.
15. Fergusson D.A., Hébert P.C., Mazer C.D. et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. N Engl J Med, 2008, vol. 358, no. 22, pp. 2319–2331. DOI: 10.1056/NEJMoa0802395.
16. Gallo E., Gaudard P., Provenchère S. et al. APACHE investigators. Use of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery patients with high-risk for excessive bleeding (APACHE) trial: a multicentre retrospective comparative non-randomized historical study. Eur J Cardiothorac Surg, 2024, vol. 65, no. 2. DOI: 10.1093/ejcts/ezae001.
17. Gerstein N.S., Brierley J.K., Windsor J. et al. Antifibrinolytic agents in cardiac and noncardiac surgery: a comprehensive overview and update. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017, vol. 31, no. 6, pp. 2183–2205. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.02.029.
18. Goldstone A.B., Bronster D.J., Anyanwu A.C. et al. Predictors and outcomes of seizures after cardiac surgery: a multivariable analysis of 2,578 patients. Ann Thorac Surg, 2011, vol. 91, no. 2, pp. 514–518. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.090.
19. Grassin-Delyle S., Tremey B., Abe E. et al. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth, 2013, vol. 111, no. 6, pp. 916–924. DOI: 10.1093/bja/aet255.
20. Greilich P.E., Jessen M.E., Satyanarayana N. et al. The effect of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin on fibrinolysis and blood loss in patients undergoing primary, isolated coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. Anesth Analg, 2009, vol. 109, no. 1, pp. 15–24. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a40b5d.

21. Henry D. A., Carless P. A., Moxey A. J. et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2007. – Vol. 17, № 4. – P. CD001886. DOI: 10.1002/14651858.CD001886.pub2.
22. Hunt B. J., Parratt R. N., Segal H. C. et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations // *Ann Thorac Surg*. – 1998. – Vol. 65, № 3. – P. 712–8. DOI: 10.1016/s0003-4975(97)01345-3
23. Hutton B., Joseph L., Fergusson D. et al. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: Systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies // *BMJ*. – 2012. – Vol. 11, № 345. – e5798. DOI: 10.1136/bmj.e5798.
24. Karkouti K., Beattie W. S., Dattilo K. M. et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery // *Transfusion*. – 2006. – Vol. 46 – P. 327–338.
25. Kikura M., Levy J. H., Tanaka K. A. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of epsilon-aminocaproic acid for reducing blood loss in coronary artery bypass grafting surgery // *J Am Coll Surg*. – 2006. – Vol. 202, № 2. – P. 216–22; quiz A44–5. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.10.001.
26. Klein A., Agarwal S., Cholley B. et al. A review of European guidelines for patient blood management with a particular emphasis on antifibrinolytic drug administration for cardiac surgery // *J Clin Anesth*. – 2022. – Vol. 78. – P. 110654. DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.110654.
27. Koster A., Börgermann J., Zittermann A. et al. Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome // *Br J Anaesth*. – 2013. – Vol. 110, № 1. – P. 34–40. DOI: 10.1093/bja/aes310.
28. Lecker I., Wang D. S., Romaschin A. D. et al. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors // *J Clin Invest*. – 2012. – Vol. 122, № 12. – P. 4654–66. DOI: 10.1172/JCI63375.
29. Lier H., Maegele M., Shander A. Tranexamic acid for acute hemorrhage: a narrative review of landmark studies and a critical reappraisal of its use over the last decade // *Anesth Analg*. – 2019. – Vol. 129, № 6. – P. 1574–1584. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004389.
30. Low Y. M. C., Terrando N., Berger M. et al. Aminocaproic acid is associated with decreased cognition early after cardiac surgery compared to tranexamic acid. American Society of Annual Meeting, Chicago, IL., 2016.
31. Makhija N., Sarupria A., Kumar Choudhary S. et al. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in thoracic aortic surgery: clinical efficacy and safety // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2013. – Vol. 27, № 6. – P. 1201–1207. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.04.003.
32. Mangano D. T., Tudor I. C., Dietzel C. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354, № 4. – P. 353–365. DOI: 10.1056/NEJMoa051379.
33. Martin K., Knorr J., Breuer T. et al. Seizures after open heart surgery: comparison of ε-aminocaproic acid and tranexamic acid // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 20–25. DOI: 10.1053/j.jvca.2010.10.007.
34. Meybohm P., Herrmann E., Nierhoff J. et al. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid and ε-aminocaproic acid: A meta-analysis of randomised and observational trials of over 30,000 patients // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – e58009.
35. Murkin J.M., Falter F., Granton J. et al. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients // *Anesth Analg*. – 2010. – Vol. 110, № 2. – P. 350–353. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c92b23.
36. Myles P. S., Smith J. A., Forbes A. et al. ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical trials network. tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 376, № 2. – P. 136–148. DOI: 10.1056/NEJMoa1606424.
37. Newcomb A. E., Dignan R., McElduff P. et al. Bleeding after cardiac surgery is associated with an increase in the total cost of the hospital stay // *Ann Thorac Surg*. – 2020. – Vol. 109, № 4. – P. 1069–1078. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.11.019.
38. Nielsen V. G., Cankovic L., Steenwyk B. L. Epsilon-aminocaproic acid inhibition of fibrinolysis in vitro: should the 'therapeutic' concentration be reconsidered? // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 35–9. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328010a359.
39. Okamoto S., Sato S., Takada Y. et al. An Active Stereo-Isomer (Trans-Form) of Amcha and its antifibrinolytic action in vitro and in vivo // *Keio J Med*. – 1964. – Vol. 13. – P. 177–185. DOI: 10.2302/kjm.13.177.
40. Patel P. A., Wyrobek J. A., Butwick A. J. et al. Update on Applications and Limitations of Perioperative Tranexamic Acid // *Anesth Analg*. – 2022. – Vol. 135, № 3. – P. 460–473. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006039.
41. Reidy B., Aston D., Sitaranjan D. et al. Lack of efficacy of aprotinin over tranexamic acid in type A aortic dissection repair // *Transfusion*. – 2024. – Vol. 64, № 5. – P. 846–853. DOI: 10.1111/trf.17819.
21. Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J. et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, vol. 17, no. 4, pp. CD001886. DOI: 10.1002/14651858.CD001886.pub2.
22. Hunt B.J., Parratt R.N., Segal H.C. et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg*, 1998, vol. 65, no. 3, pp. 712–8. DOI: 10.1016/s0003-4975(97)01345-3.
23. Hutton B., Joseph L., Fergusson D. et al. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: Systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*, 2012, vol. 11, no. 345, pp. e5798. DOI: 10.1136/bmj.e5798.
24. Karkouti K., Beattie W.S., Dattilo K.M. et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion*, 2006, vol. 46, pp. 327–338.
25. Kikura M., Levy J.H., Tanaka K.A. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of epsilon-aminocaproic acid for reducing blood loss in coronary artery bypass grafting surgery. *J Am Coll Surg*, 2006, vol. 202, no. 2, pp. 216–22; quiz A44–5. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.10.001.
26. Klein A., Agarwal S., Cholley B. et al. A review of European guidelines for patient blood management with a particular emphasis on antifibrinolytic drug administration for cardiac surgery. *J Clin Anesth*, 2022, vol. 78, pp. 110654. DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.110654.
27. Koster A., Börgermann J., Zittermann A. et al. Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome. *Br J Anaesth*, 2013, vol. 110, no. 1, pp. 34–40. DOI: 10.1093/bja/aes310.
28. Lecker I., Wang D.S., Romaschin A.D. et al. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors. *J Clin Invest*, 2012, vol. 122, no. 12, pp. 4654–66. DOI: 10.1172/JCI63375.
29. Lier H., Maegele M., Shander A. Tranexamic acid for acute hemorrhage: a narrative review of landmark studies and a critical reappraisal of its use over the last decade. *Anesth Analg*, 2019, vol. 129, no. 6, pp. 1574–1584. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004389.
30. Low Y.M.C., Terrando N., Berger M. et al. Aminocaproic acid is associated with decreased cognition early after cardiac surgery compared to tranexamic acid. American Society of Annual Meeting, Chicago, IL., 2016.
31. Makhija N., Sarupria A., Kumar Choudhary S. et al. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in thoracic aortic surgery: clinical efficacy and safety. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, vol. 27, no. 6, pp. 1201–1207. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.04.003.
32. Mangano D.T., Tudor I.C., Dietzel C. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2006, vol. 354, no. 4, pp. 353–365. DOI: 10.1056/NEJMoa051379.
33. Martin K., Knorr J., Breuer T. et al. Seizures after open heart surgery: comparison of ε-aminocaproic acid and tranexamic acid. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, vol. 25, no. 1, pp. 20–25. DOI: 10.1053/j.jvca.2010.10.007.
34. Meybohm P., Herrmann E., Nierhoff J. et al. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid and ε-aminocaproic acid: A meta-analysis of randomised and observational trials of over 30,000 patients. *PLoS One*, 2013, vol. 8, e58009.
35. Murkin J.M., Falter F., Granton J. et al. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*, 2010, vol. 110, no. 2, pp. 350–353. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c92b23.
36. Myles P.S., Smith J.A., Forbes A. et al. ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical trials network. tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med*, 2017, vol. 376, no. 2, pp. 136–148. DOI: 10.1056/NEJMoa1606424.
37. Newcomb A.E., Dignan R., McElduff P. et al. Bleeding after cardiac surgery is associated with an increase in the total cost of the hospital stay. *Ann Thorac Surg*, 2020, vol. 109, no. 4, pp. 1069–1078. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.11.019.
38. Nielsen V.G., Cankovic L., Steenwyk B.L. Epsilon-aminocaproic acid inhibition of fibrinolysis in vitro: should the 'therapeutic' concentration be reconsidered? *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, vol. 18, no. 1, pp. 35–9. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328010a359.
39. Okamoto S., Sato S., Takada Y. et al. An Active Stereo-Isomer (Trans-Form) of Amcha and its antifibrinolytic action in vitro and in vivo. *Keio J Med*, 1964, vol. 13, pp. 177–185. DOI: 10.2302/kjm.13.177.
40. Patel P.A., Wyrobek J.A., Butwick A.J. et al. Update on Applications and Limitations of Perioperative Tranexamic Acid. *Anesth Analg*, 2022, vol. 135, no. 3, pp. 460–473. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006039.
41. Reidy B., Aston D., Sitaranjan D. et al. Lack of efficacy of aprotinin over tranexamic acid in type A aortic dissection repair. *Transfusion*, 2024, vol. 64, no. 5, pp. 846–853. DOI: 10.1111/trf.17819.

42. Saatvedt K., Lindberg H., Michelsen S. et al. Activation of the fibrinolytic, coagulation and plasma kallikrein-kinin systems during and after open heart surgery in children // *Scand J Clin Lab Invest.* – 1995. – Vol. 55, № 4. – P. 359–367. DOI: 10.3109/00365519509104974.
43. Sharma V., Katznelson R., Jerath A. et al. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients // *Anaesthesia.* – 2014. – Vol. 69, № 2. – P. 124–130. DOI: 10.1111/anae.12516.
44. Sigaut S., Tremey B., Ouattara A. et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Anesthesiology.* – 2014. – Vol. 120, № 3. – P. 590–600. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a443e8.
45. Stover E. P., Siegel L. C., Parks R. et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group // *Anesthesiology.* – 1998. – Vol. 88, № 2. – P. 327–333. DOI: 10.1097/0000542-199802000-00009.
46. Strauss E. R., Dahmane E., Judd M. et al. A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Investigation of an  $\epsilon$ -Aminocaproic Acid Regimen Designed for Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2021. – Vol. 35, № 2. – P. 406–417. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.07.048.
47. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis // *Drugs.* – 1985. – Vol. 29, № 3. – P. 236–261. DOI: 10.2165/00003495-198529030-00003.
48. Waldow T., Szlapka M., Haferkorn M. et al. Prospective clinical trial on dosage optimizing of tranexamic acid in non-emergency cardiac surgery procedures // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2013. – Vol. 55, № 4. – P. 457–468. DOI: 10.3233/CH-131782.
49. Walkden G. J., Verheyden V., Goudie R. et al. Increased perioperative mortality following aprotinin withdrawal: A real-world analysis of blood management strategies in adult cardiac surgery // *Intensive Care Med.* – 2013. – Vol. 39. – P. 1808–1817. DOI: 10.1007/s00134-013-3020-y.
50. Yee B. E., Wissler R. N., Zanghi C. N. et al. The effective concentration of tranexamic acid for inhibition of fibrinolysis in neonatal plasma in vitro // *Anesth Analg.* – 2013. – Vol. 117, № 4. – P. 767–772. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182a22258.
51. Saatvedt K., Lindberg H., Michelsen S. et al. Activation of the fibrinolytic, coagulation and plasma kallikrein-kinin systems during and after open heart surgery in children. *Scand J Clin Lab Invest*, 1995, vol. 55, no. 4, pp. 359–367. DOI: 10.3109/00365519509104974.
52. Sharma V., Katznelson R., Jerath A. et al. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients. *Anaesthesia*, 2014, vol. 69, no. 2, pp. 124–130. DOI: 10.1111/anae.12516.
53. Sigaut S., Tremey B., Ouattara A. et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 2014, vol. 120, no. 3, pp. 590–600. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a443e8.
54. Stover E.P., Siegel L.C., Parks R. et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology*, 1998, vol. 88, no. 2, pp. 327–333. DOI: 10.1097/0000542-199802000-00009.
55. Strauss E.R., Dahmane E., Judd M. et al. A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Investigation of an  $\epsilon$ -Aminocaproic Acid Regimen Designed for Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, vol. 35, no. 2, pp. 406–417. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.07.048.
56. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs*, 1985, vol. 29, no. 3, pp. 236–261. DOI: 10.2165/00003495-198529030-00003.
57. Waldow T., Szlapka M., Haferkorn M. et al. Prospective clinical trial on dosage optimizing of tranexamic acid in non-emergency cardiac surgery procedures. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2013, vol. 55, no. 4, pp. 457–468. DOI: 10.3233/CH-131782.
58. Walkden G.J., Verheyden V., Goudie R. et al. Increased perioperative mortality following aprotinin withdrawal: A real-world analysis of blood management strategies in adult cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 2013, vol. 39, pp. 1808–1817. DOI: 10.1007/s00134-013-3020-y.
59. Yee B.E., Wissler R.N., Zanghi C.N. et al. The effective concentration of tranexamic acid for inhibition of fibrinolysis in neonatal plasma in vitro. *Anesth Analg*, 2013, vol. 117, no. 4, pp. 767–772. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182a22258.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ,  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

##### Медведева Виктория Юрьевна

врач-анестезиолог-реаниматолог Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: mishkinaviki@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-9111-7289

##### Храпов Кирилл Николаевич

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, главный научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9988-3135, SPIN: 3852-7077

##### Хряпа Александр Александрович

канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, зав. отделением анестезиологии и реанимации № 2 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: alex\_khryapa@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-6365-9748, SPIN: 2771-6892

##### Канькова Кристина Юрьевна

студент.  
E-mail: kanckowa.kristina@yandex.ru

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov University,  
6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia.

##### Medvedeva Viktoria Yu.

Anesthesiologist and Intensivist, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.  
E-mail: mishkinaviki@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-9111-7289

##### Khrapov Kirill N.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Chief Research Fellow of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.  
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9988-3135, SPIN: 3852-7077

##### Khryapa Aleksandr A.

Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department № 2, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.  
E-mail: alex\_khryapa@yahoo.com

##### Kankova Kristina Yu.

Student.  
E-mail: kanckowa.kristina@yandex.ru