



© CC Коллектив авторов, 2025

<https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-3-76-86>

# Сравнение эффективности и безопасности применения аprotинина и транексамовой кислоты при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением у взрослых пациентов

В. Ю. МЕДВЕДЕВА\*, К. Н. ХРАПОВ, А. А. ХРЯПА, Н. С. МОЛЧАН, В. А. ПЫЖОВ, О. И. СОБОЛЕВ, Е. С. БАРАНОВСКАЯ, А. Д. ЗОЛОТЦЕВА

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

Поступила в редакцию 15.01.2025 г.; дата рецензирования 27.03.2025 г.

РЕЗЮМЕ

**Цель** – сравнить эффективность и безопасность применения аprotинина и транексамовой кислоты при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением (ИК) у взрослых пациентов.

**Материалы и методы.** Проведено рандомизированное проспективное сравнительное исследование. Всего было включено 62 пациента, которым выполняли кардиохирургические вмешательства в условиях ИК. С целью профилактики кровотечения у всех пациентов интраоперационно использовали ингибиторы фибринолиза, в зависимости от используемого препарата было сформировано две группы: транексамовая кислота «ТК» ( $n = 32$ ) и «Аprotинин» ( $n = 30$ ). Фиксировали время операции, длительность ИК и аноксии, оценивали послеоперационную кровопотерю по дренажам за 12 часов и потребность в гемотрансфузии во время операции и после нее. В послеоперационном периоде учитывали потребность в инотропной поддержке на момент перевода в реанимационное отделение (инотропный индекс), длительность ИВЛ, функцию почек (СКФ, креатинин) и печени (АлАТ, прямой билирубин), а также маркеры воспалительной реакции (количество лейкоцитов, С-РБ).

**Результаты.** Объем послеоперационной кровопотери за 12 часов, а также потребность в гемотрансфузии в интраоперационном периоде не отличалась в исследуемых группах. При этом было выявлено уменьшение потребности в эритроцитарной взвеси в группе «Аprotинин» в раннем послеоперационном периоде ( $p = 0,02$ ). В группе «Аprotинин» уровень лейкоцитов был выше, чем в группе «ТК» ( $p = 0,02$ ), при этом уровень СРБ был значимо ниже в группе «Аprotинин» ( $p = 0,002$ ). Значения отношения  $PaO_2/FiO_2$  в исследуемых группах не отличались, а длительность ИВЛ была значимо ниже в группе «Аprotинин» ( $p = 0,016$ ).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования показали, что применение аprotинина при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК снижает потребность в трансфузии гемокомпонентов в раннем послеоперационном периоде, побочных эффектов при использовании препарата выявлено не было.

**Ключевые слова:** кровотечение, ингибиторы фибринолиза, аprotинин, транексамовая кислота, искусственное кровообращение, кардиохирургия

**Для цитирования:** Медведева В. Ю., Храпов К. Н., Хряпа А. А., Молчан Н. С., Пыжов В. А., Соболев О. И., Барановская Е. С., Золотцева А. Д. Сравнение эффективности и безопасности применения аprotинина и транексамовой кислоты при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением у взрослых пациентов недостаточности // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 76–86. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-3-76-86>.

## Comparison of the efficacy and safety of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in adult patients

VIKTORIA Yu. MEDVEDEVA\*, KIRILL N. KHRAPOV, ALEKSANDR A. KHRYAPA, NIKOLAY S. MOLCHAN, VASILIIY A. PYZHOV, OLEG I. SOBOLEV, ELENA S. BARANOVSKAYA, ALEXANDRA D. ZOLOTTEVA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 15.01.2025; review date 27.03.2025

ABSTRACT

**The objective** was to compare the efficacy and safety of the use of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) in adult patients.

**Materials and methods.** A randomized prospective comparative study was conducted. A total of 62 patients were included who underwent cardiac surgery with CPB. In order to prevent bleeding, fibrinolysis inhibitors were used intraoperatively in all patients, depending on the drug used, two groups were formed: «tranexamic acid» ( $n = 32$ ) and «aprotinin» ( $n = 30$ ). The time of the operation, the time of CPB and anoxia were recorded, postoperative blood loss according to 12-hour intervals and the need for transfusion during and after surgery were assessed. In the postoperative period, the need for inotropic support at the time of transfer to the intensive care unit (inotropic index), time of ALV, kidney (GFR, creatinine) and liver (ALT, direct bilirubin) function, as well as markers of the inflammatory response (white blood cell count, C-RP) were taken into account.

**Results.** The volume of postoperative blood loss for 12 hours, as well as the need for transfusion in the intraoperative period, did not differ in the studied groups. At the same time, a decrease in the need for erythrocyte suspension was detected in the «aprotinin» group in the early postoperative period ( $p = 0.02$ ). In the «aprotinin» group, the white blood cell count was higher than in the «tranexamic acid» group ( $p = 0.02$ ), while the C-RP level was significantly lower in the «aprotinin» group ( $p = 0.002$ ). The values of the  $PaO_2/FiO_2$  ratio in the studied groups did not differ, and the time of ALV was significantly lower in the «aprotinin» group ( $p = 0.016$ ).

**Conclusion.** The results of the study showed that the use of aprotinin during cardiac surgery with CPB reduces the need for transfusion of hemocomponents in the early postoperative period; no side effects were detected when using the drug.

**Keywords:** bleeding, fibrinolysis inhibitors, aprotinin, tranexamic acid, cardiopulmonary bypass, cardiac surgery

**For citation:** Medvedeva V. Yu., Khrapov K. N., Khryapa A. A., Molchan N. S., Pyzhov V. A., Soboлев O. I., Baranovskaya E. S., Zolottseva A. D. Comparison of the efficacy and safety of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in adult patients. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2025, Vol. 22, № 3, P. 76–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-3-76-86>.

\* Для корреспонденции:

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

## Введение

Кардиохирургические операции с использованием искусственного кровообращения (ИК) относятся к вмешательствам с высоким риском кровотечения. Периоперационное кровотечение оказывает влияние на выживаемость пациентов, а также увеличивает затраты системы здравоохранения. Длительность ИК, время пережатия аорты, температурный режим кардиopleгии влияют на функциональную активность тромбоцитов, помимо этого, ИК активирует систему фибринолиза. Обширная хирургическая травма и системная воспалительная реакция также способствуют развитию интра- и послеоперационного кровотечения [16, 17]. Имеются сведения о дополнительных факторах, связанных с повышенным риском кровотечения и увеличением потребности в переливании гемокомпонентов. К таким факторам относят пожилой возраст, предоперационный прием двойной дезагрегантной терапии, дисфункцию тромбоцитов, предоперационную анемию, женский пол, хирургические вмешательства на клапанах сердца, сочетанные операции, включающие несколько процедур (например, протезирование клапанов сердца и шунтирование коронарных артерий) [5].

Применение специальной программы кровосбережения в кардиохирургии способствует улучшению клинических результатов. Например, комплексный протокол сохранения крови, включающий обеспечение острой нормоволемической гемодилуции, применение ингибиторов фибринолиза, а также использование строгих показаний к переливанию, был связан с уменьшением риска развития послеоперационных осложнений [36]. Данные многочисленных исследований подтверждают, что ингибиторы фибринолиза эффективны в кардиохирургии, их применение приводит к уменьшению кровопотери, потребности в переливании компонентов крови и плазмы, а также снижению частоты рестернотомий из-за продолжающегося кровотечения [19, 28, 33].

В клинической практике используют следующие ингибиторы фибринолиза: синтетические аналоги лизина (транексамовая кислота и  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота) и природный ингибитор сериновой протеазы – аprotинин. По данным некоторых авторов, аprotинин может иметь определенные преимущества по сравнению с синтетическими аналогами лизина [15]. Однако введение временного запрета на использование аprotинина в связи выявленными побочными эффектами ограничило сферу его применения в хирургической практике. После того, как аprotинин снова стал использоваться у кардиохирургических пациентов в Канаде и некоторых странах Европы, для его применения были определены относительно узкие показания – первичное аортокоронарное шунтирование. Так, например, с

\* Correspondence:

Viktoria Yu. Medvedeva  
E-mail: mishkinaviki@yandex.ru

целью возможного расширения показаний к применению аprotинина, а также для подтверждения безопасности и эффективности препарата Европейское агентство по лекарственным средствам запросило сбор данных о случаях использования аprotинина [9]. По результатам анализа данных скандинавского реестра в 2022 г. было опубликовано проспективное исследование с участием больше 5 тысяч пациентов, включающее сведения об использовании аprotинина с 2016 по 2020 гг. во время кардиохирургических операций (хирургические вмешательства на клапанах сердца, грудной аорте и др.). Согласно полученным результатам, применение аprotинина не приводило к увеличению смертности, риска развития тромбоэмболических осложнений и почечной дисфункции. Аprotинин применяли у пациентов в коронарной и клапанной хирургии, включая сложные операции высокого риска [7]. В 2024 г. было опубликовано многоцентровое ретроспективное исследование, в которое было включено 693 кардиохирургических пациента, получавших аprotинин или транексамовую кислоту в период с декабря 2017 по сентябрь 2020 гг. [11]. Доля пациентов с тяжелым или массивным кровотечением оказалась одинаковой в обеих группах, как и потребность в препаратах крови в периоперационный период. Однако объем послеоперационной кровопотери через 12 часов был статистически значимо ниже в группе «Аprotинин» (383 мл [241; 625] против 450 мл [290; 730],  $p < 0,01$ ). При этом по сравнению с транексамовой кислотой интраоперационное применение аprotинина было связано с повышенным риском тромбоэмболических осложнений (скорректированное отношение рисков 2,30 [95% ДИ: 1,06–5,30];  $p = 0,04$ ) [11].

Таким образом, имеющиеся данные об эффективности применения аprotинина и его побочных эффектах имеют противоречивый характер.

**Целью** настоящего исследования была оценка эффективности и безопасности использования аprotинина в сравнении с транексамовой кислотой у пациентов при кардиохирургических операциях в условиях ИК.

## Материалы и методы

После получения информированного согласия со стороны пациентов было проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование с участием 62 взрослых пациентов, которым проводили кардиохирургические операции в условиях ИК. Для расчета объема выборки использовали программу G\*Power version 3.1.9.2 на основании следующих условий: 1) уровень значимости статистических заключений составляет 95% (вероятность ошибки первого рода – 5%); 2) показатель мощности составляет 80% (вероятность ошибки второго

рода – 20%); 3) в качестве статистического метода оценки различий использовали *t*-критерий для несвязанных выборок; 4) данные о среднем значении и стандартном отклонении объема потерь по дренажам за первые 12 часов послеоперационного периода получили при ретроспективном анализе 40 карт интенсивной терапии пациентов, перенесших операции на сердце в условиях ИК, объем дренажных потерь за 12 часов составил  $350 \pm 105$  мл; 5) объем выборки должен быть достаточным для подтверждения статистически значимого снижения дренажных потерь на 20%.

После учета указанных выше условий рассчитанный программой G\*Power объем выборки составил 58 пациентов, по 29 пациентов в каждой группе.

Критериями включения в исследование были: кардиохирургическая операция в условиях ИК и возраст пациентов старше 18 лет. Критериями невключения в исследование были: экстренные оперативные вмешательства; операции на дуге аорты, одним из этапов которой является циркуляторный арест; предоперационный уровень гемоглобина ниже 100 г/л; нарушения в системе гемостаза (врожденные или приобретенные); хронический гемодиализ. Критериями исключения из исследования были: экстренное подключение ИК, повторное подключение к ИК, сердечная недостаточность, из-за которой невозможно отлучение от ИК, массивное хирургическое кровотечение более 1500 мл, при котором потребовалось использование *cell-saver* и/или переливание более 5 доз эритроцитарной взвеси. Два пациента были исключены из исследования (повторное подключение к ИК,  $n = 1$ , и кровопотеря 2,5 л,  $n = 1$ ).

Все операции проводили в условиях общей комбинированной анестезии с интубацией трахеи. При поступлении в операционную устанавливали периферический венозный катетер, артериальный катетер, центральный венозный катетер и интродьюсер во внутреннюю яремную вену.

Используя сгенерированный компьютером список рандомизации (SPSS Statistics v.26), пациенты были распределены на две группы. Пациентам в группе «ТК» ( $n = 32$ ) вводили препарат в следующем порядке: нагрузочная доза после установки венозного катетера – 15 мг/кг массы тела, затем непрерывная инфузия со скоростью  $4,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ , в первичный объем оксигенатора добавляли 1 г. В группе «Апротинин» ( $n = 30$ ) нагрузочная доза составляла 2 млн КИЕ, непрерывную инфузию осуществляли со скоростью 500 000 КИЕ/час до окончания операции, а в первичный объем заполнения оксигенатора добавляли 2 млн КИЕ апротинина.

Интраоперационный мониторинг осуществляли с применением мониторинговой системы (N19, Mindray) включал ЭКГ, пульсоксиметрию, инвазивное и неинвазивное артериальное давление, центральное венозное давление, носоглоточную, наружную и ректальную термометрию, контроль глубины ане-

стезии (BIS-мониторинг). Всем пациентам проводили чреспищеводную эхокардиографию.

Перед индукцией анестезии проводили преоксигенацию через лицевую маску с потоком свежего газа 10 литров в мин при  $\text{FiO}_2$  100% (целевое  $\text{FeO}_2$  90%). Для индукции анестезии использовали мидазолам в дозе 50–150 мкг/кг, фентанил 3–5 мкг/кг, рокурония бромид 0,6 мг/кг. Перед интубацией выполняли орошение голосовых связок 10% раствором лидокаина для местного применения, использовали интубационные трубки с внутренним диаметром 7–8 мм. После выполнения интубации устанавливали внутрипищеводный датчик для проведения чреспищеводной эхокардиографии.

Для поддержания анестезии использовали десфлуран при минимальном потоке свежей газовой смеси (0,3–0,5 л/мин), дозу анестетика подбирали для достижения уровня глубины анестезии по данным BIS-монитора в интервале 45–40. Использовали наркозно-дыхательный аппарат (Aisys CS2, GE Healthcare). Анальгетический компонент обеспечивали с помощью непрерывной инфузии фентанила  $1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ , а также болюсного введения фентанила при кожном разрезе, стернотомии и перикардиотомии, инфузию фентанила прекращали не менее чем за 40 мин до конца оперативного вмешательства.

Искусственную вентиляцию легких проводили в принудительном режиме (PCV-VG/CMV). В рамках стратегии протективной вентиляции использовали малые дыхательные объемы 6–8 мл/кг в расчете на идеальную массу тела, частоту дыхания и минутный объем вентиляции подбирали для достижения уровня парциального давления углекислого газа в конце выдоха 35–40 мм рт. ст., у всех пациентов применяли ПДКВ 5–7 см  $\text{H}_2\text{O}$ . С момента начала ИК подачу ингаляционного анестетика обеспечивали через испаритель, подсоединенный ко входу оксигенатора в контуре ИК (Affinity NT, Medtronic).

У всех пациентов использовали стандартный хирургический доступ – срединную стернотомию. Перед подключением к ИК всем пациентам вводили гепарин в дозе 300 Ед/кг массы тела под контролем активированного времени свертывания (АВС) > 480 секунд, дополнительно гепарин входил в состав первичного объема заполнения оксигенатора в дозе – 20 тыс. МЕ. Места канюляции определялись хирургом в зависимости от степени поражения аорты, а также характера операции.

Защиту миокарда проводили с помощью калиевой кровяной гипотермической кардиopleгии. Перфузионное давление поддерживали на уровне 60–70 мм рт. ст. Расчетную объемную скорость потока поддерживали в пределах  $50\text{--}70 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ . Во время перфузии проводили контроль кислотно-основного состояния (КОС) и гематокрита (через 5 мин после наложения зажима на аорту, через 30 мин после начала основного этапа операции, перед снятием зажима с аорты и перед отключением от ИК) и однократный контроль АВС. Перед снятием

**Таблица 1. Предоперационные показатели в исследуемых группах**  
**Table 1. Preoperative indicators in the studied groups**

Показатель	«Апротинин»	«ТК»	p-value
Возраст	62,23 ± 9,59	62,3 ± 10,5	0,626
ИМТ	28,76 ± 4,21	28,57 ± 4,81	0,876
Пол (мужчины/женщины)	50% (15)/50% (15)	48% (15)/62% (17)	0,806
Гемоглобин, г/л	136 ± 15,98	142,43 ± 14,36	0,052
Тромбоциты (×10 <sup>9</sup> /л)	238,26 ± 84,28	233 ± 57,05	0,836
Протромбиновое время, секунд	14 (11; 16)	13 (11; 15)	0,904
Активированное время свертывания, секунд	93,57 ± 10,15	96,34 ± 9,23	0,506
Креатинин, ммоль/л	0,086 ± 0,016	0,096 ± 0,023	0,057
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	73,31 ± 14,77	69,12 ± 19,95	0,934
ФВ (%)	62,5 (58; 69)	63,5 (59,5; 68)	0,783
Euro SCORE II (%)	1,8 (1,16; 2,40)	2,59 (1,29; 4,69)	0,172
Лейкоциты (×10 <sup>9</sup> /л)	6,7 ± 1,89	7,54 ± 1,85	0,09

**Таблица 2. Типы операций с ИК в исследуемых группах**  
**Table 2. Types of surgery with CPB in the studied groups**

Операция	«Апротинин»	«ТК»	p-value
Изолированное коронарное шунтирование (КШ)	6,7%	12,5%	0,438
Изолированное кардиохирургическое вмешательство без КШ (например, операция на одном клапане, протезирование восходящей аорты, коррекция дефекта межпредсердной перегородки и т. д.)	56,7%	46,9%	0,310
Сочетанная кардиохирургическая операция (например, КШ и протезирование аортального клапана (ПАК) и т. д.)	23,3%	28,1%	0,667
Сочетанная кардиохирургическая операция в комбинации с вмешательством на восходящей аорте (КШ и ПАК и протезирование аорты и др.)	13,3%	12,5%	0,923

зажима с аорты проводили постепенное согревание пациента до температуры 35,5–36 °С в носоглотке. После отлучения от ИК вводили протамина сульфат в дозе 1–1,3 мг/100 МЕ гепарина, дополнительно вводили протамин в дозе 0,2 мг/кг, если АВС было более 140 секунд. В конце операции фиксировали длительность ИК, аноксии и операции. При тромбозластометрии (Rotem Delta, TEM Innovations GmbH) регистрировали максимальный лизис сгустка (ML), а также лизис через 30 мин (Ly 30), сравнивали эти показатели и время свертывания крови в тестах EXTEM и APTEM.

После окончания операции все пациенты были переведены в реанимационное отделение. В реанимационном отделении оценивали инотропный индекс (ИИ), который рассчитывали по формуле:

$$\text{ИИ} = \text{добутамин (мкг/кг/мин)} + \text{дофамин (мкг/кг/мин)} + \text{адреналин (мкг/кг/мин} \cdot 100).$$

Также в конце операции оценивали соотношение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, в последующем фиксировали длительность ИВЛ. У некоторых пациентов экстубацию осуществляли в условиях операционной. Через 6 часов после операции оценивали уровень креатинина в крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (скорость клубочковой фильтрации была рассчитана с использованием формулы Cockcroft-Gault и скорректирована с учетом площади поверхности тела), показатели АлАТ и прямого билирубина. Через 12 часов оценивали кровопотерю по дренажам, проводили забор проб для оценки провоспалительных маркеров (лейкоциты, С-РБ). В течение первых

суток после операции учитывали объем проводимой трансфузии. В более позднем периоде фиксировали потребность в заместительной почечной терапии.

**Статистические данные.** Нормальность распределения выборки оценивали с применением теста Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения групп для описания использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение (M ± SD), в случае ненормального – медиану с межквартильным интервалом (25; 75). Межгрупповые различия показателей оценивали при помощи теста Стьюдента в случае нормального распределения данных и однородности дисперсии в группах. В случае ненормального распределения сравнение проводили при помощи теста Манна – Уитни. Для описания номинальных переменных использовали частотный анализ данных, а сравнение проводили при помощи теста χ<sup>2</sup> Пирсона. Уровень значимости был установлен на p < 0,05. Статистический анализ выполнен в программе IBM SPSS Statistics v.26.

### Результаты

Сформированные группы были сопоставимыми по демографическим, предоперационным лабораторным и инструментальным показателям (табл. 1).

Группы пациентов также были сопоставимыми по спектру проводимых оперативных вмешательств (табл. 2).

Наиболее распространенным типом операции было выполнение одной крупной процедуры

**Таблица 3. Интраоперационные показатели исследуемых групп**  
**Table 3. Intraoperative indicators of the studied groups**

Показатель	«Апротинин»	«ТК»	p-value
Длительность операции, мин	305 (250; 340)	325 (272,5; 373,75)	0,334
Длительность ИК, мин	128,5 (107,5; 154,5)	131 (102,25; 163,0)	0,899
Длительность аноксии, мин	72,5 (62; 110)	81,5 (66; 110,5)	0,356
Гепарин, МЕ	9200 (8500; 9600)	9000 (8600; 9500)	0,562
Протамин, мг	769,35 ± 121,75	750 ± 120,48	0,556
Максимальный лизис сгустка, %	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,518

**Таблица 4. Интраоперационная потребность в трансфузионной терапии**  
**Table 4. Intraoperative need for transfusion therapy**

Показатель	«Апротинин»	«ТК»	p-value
Объем эритроцитарной взвеси, мл	293 (258; 419)	443 (318; 630)	0,151
Объем свежезамороженной плазмы, мл	825 ± 364,6	957,1 ± 625,8	0,635
Объем криопреципитата, мл	222 ± 103,63	259,76 ± 132,46	0,830

**Таблица 5. Послеоперационные показатели**  
**Table 5. Postoperative indicators**

Показатель	«Апротинин»	«ТК»	p-value
Послеоперационная кровопотеря (потери по дренажам за 12 часов), мл	255 (200;500)	325 (250; 765)	0,186
Креатинин, ммоль/л	0,106 (0,092; 0,119)	0,103 (0,09; 0,122)	0,938
СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	56,94 ± 16,22	61,27 ± 15,87	0,918
ИИ	0 (0; 35)	0 (0; 5)	0,435
Тропонин Т, нг/мл	533 (341,5; 1017,00)	817 (520,47; 1067,75)	0,128
Прямой билирубин, мкмоль/л	9,75 (5,57; 13,9)	8 (4,93; 11,53)	0,223
АлАТ, Ед/л	30,5 (20,03; 44,5)	33,1 (23,63; 50,0)	0,394
Лейкоциты (×10 <sup>9</sup> /л)	19,75 ± 6,54	15,9 ± 6,22	0,02
С-РБ, ммоль/л	9,90 (2,83; 73,15)	58,03 (32,73; 87,22)	0,002
Длительность ИВЛ, мин	242 (0; 432,5)	420 (210; 925)	0,016
РаО <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	285,39 ± 262,31	262,31 ± 85,9	0,223

без КШ (например, операция на одном клапане, протезирование восходящей аорты, коррекция дефекта межпредсердной перегородки и т. д.).

Продолжительность операции, ИК и аноксии также не отличались в исследуемых группах (табл. 3). Не было выявлено значимых различий между группами по количеству введенных гепарина и протамина.

Согласно данным ротационной тромбоэластометрии (ROTEM), максимальный лизис в обеих группах не превышал 2%, так же, как и разница времени свертывания крови в тестах EXTEM и APTEM – ни у кого из пациентов не превышал 10%.

Объем интраоперационной трансфузионной терапии (объем трансфузированной эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы (СЗП) и криопреципитата) в случаях ее проведения в исследуемых группах не отличался (табл. 4).

Значимых различий между группами по количеству случаев переливания выявлено не было, при этом в группе «ТК» переливание эритроцитарной взвеси потребовалось в 12 случаях, тогда как в группе «Апротинин» – всего в 6 ( $p = 0,130$ ).

Объем отделяемого по дренажам за 12 часов не отличался между группами ( $p = 0,186$ ). Показатели

креатинина в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации также не имели статистически значимых отличий в раннем послеоперационном периоде между группами, ни у кого из пациентов не возникло потребности в проведении заместительной почечной терапии. Не было также выявлено межгрупповых отличий и по показателям инотропного индекса, тропонина, прямого билирубина и АлАТ (табл. 5).

Проведение трансфузионной терапии в послеоперационном периоде в большинстве (> 50%) случаев не требовалось. Однако в ходе статистического анализа были получены достоверные отличия в объеме перелитой эритроцитарной взвеси ( $p = 0,02$ ), в группе «Апротинин» объем трансфузии оказался меньше (табл. 6).

Изменения показателей, демонстрирующих выраженность воспалительной реакции, имели разнонаправленный характер. В группе «Апротинин» уровень лейкоцитов оказался выше, чем в группе «ТК» ( $p = 0,02$ ). При этом уровень СРБ был значимо ниже в группе «Апротинин» ( $p = 0,002$ ). Значения отношения РаО<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> при поступлении в ОРИТ исследуемых группах не отличались, а длительность

ИВЛ оказалась значимо ниже в группе «Апротинин» ( $p = 0,016$ ). Длительность ИВЛ была вариабельна, у некоторых пациентов экстубацию проводили в условиях операционной. Распределение таких больных по группам было неравномерным, так, например, в группе «ТК» таких пациентов не оказалось, в группе «Апротинин» четверть пациентов были экстубированы в операционной.

### Обсуждение

Апротинин используется в клинической практике с 1950 г., а в 1993 г. применение апротинина было одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для использования при плановых операциях аортокоронарного шунтирования [12]. Однако, начиная с 2005 г., данные некоторых исследований показали увеличение частоты побочных эффектов, связанных с применением апротинина во время кардиохирургических вмешательств [10, 18, 23]. Например, D. T. Mangano et al. (2006) обнаружили, что использование апротинина может быть связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда или сердечная недостаточность), цереброваскулярных осложнений (инсульт, энцефалопатия или кома) и почечной недостаточности [23]. В 2007 г. были опубликованы предварительные данные рандомизированного проспективного исследования Blood conservation using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART), что оказало существенное влияние на применение апротинина в кардиохирургии. Исследование проводилось среди кардиохирургических пациентов высокого риска. Эти данные свидетельствовали о более высокой 30-дневной смертности в группе пациентов, у которых использовали апротинин по сравнению с аналогами лизина (6% для апротинина, 3,9% для ТК и 4% для  $\epsilon$ -АКК) [10].

Однако в 2012 г. Европейское агентство лекарственных средств сообщило о ряде проблем, связанных с проведением исследования BART, которые ставят под сомнение полученные выводы. Так, например, критики исследования обратили внимание на дисбаланс в способах применения антикоагулянтов (гепарин), ненадлежащий мониторинг применения этих препаратов и неоправданное исключение пациентов из исследования. Кроме того, было отмечено, что результаты исследования BART не были воспроизведены в других исследованиях и имеющиеся данные свидетельствуют, что при определенных показаниях польза от применения апротинина превышает его риски [12].

Спустя несколько лет апротинин снова стали использовать у кардиохирургических пациентов, но с ограниченными показаниями, споры о его эффективности и безопасности продолжаются. По данным некоторых авторов, апротинин является более эффективным для профилактики развития кровотечения и его применение приводит к снижению потребности в трансфузионной терапии по

сравнению с другими ингибиторами фибринолиза, что может быть особенно важным при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК [15]. Так, результаты систематического обзора, включающего 252 рандомизированных клинических исследования с участием порядка 25 тыс. пациентов, показали, что применение апротинина имеет небольшое преимущество перед аналогами лизина в снижении пери- и послеоперационной кровопотери, а также потребности в гемотрансфузиях (относительный риск 0,90; [0,81–0,99], при аналогичной частоте побочных эффектов [15]. Несколько позже G. J. Walkden et al. (2013) опубликовали результаты одноцентрового исследования по типу «случай-контроль», включающего более 3000 кардиохирургических пациентов [34]. После корректировки с учетом различных исходных факторов риска авторы обнаружили, что отказ от использования апротинина был связан со значительным увеличением 30-дневной смертности (отношение риска событий 2,51 [1,00–6,29]) в группе высокого риска (сложные операции, включающие замену нескольких клапанов, вмешательства на восходящей аорте или дуге аорты, рестернотомии или неотложные операции). Кроме того, увеличился объем кровопотери и потребность в трансфузиях компонентов крови, а также частота выполнения повторного хирургического вмешательства, и, что интересно, количество случаев развития почечной недостаточности, особенно в подгруппе пациентов с высоким риском.

В большинстве исследований для оценки эффективности применения антифибринолитиков в кардиохирургии авторы обычно используют такие показатели, как потери по дренажам и объем трансфузии. По-видимому, методы оценки интраоперационной кровопотери не всегда оказываются достаточно точны, либо они сложны в использовании, послеоперационные потери по дренажам являются более объективным показателем, который не сложно учитывать [25]. В нашем небольшом сравнительном исследовании мы также использовали эти показатели и не получили статистически значимых различий в объеме послеоперационной кровопотери между группами «Апротинин» и «ТК». Однако в группе апротинина отметили значительно меньшую потребность в трансфузии эритроцитарной взвеси в раннем послеоперационном периоде.

Важным обстоятельством, ограничивающим применение апротинина, является его возможное негативное влияние на функцию почек [18, 23, 31]. Европейское агентство лекарственных средств отмечает, что необходимо избегать применения апротинина у пациентов с хронической почечной дисфункцией из-за повышенного риска развития послеоперационной почечной недостаточности и необходимости проведения заместительной почечной терапии [9]. Однако следует отметить, что вопрос о возможном отрицательном влиянии апротинина на функцию почек по-прежнему является дискуссионным. В 2024 г. было опубли-

ковано ретроспективное исследование с участием 1026 кардиохирургических пациентов. В группе пациентов, у которых использовали аprotинин, чаще выявляли больных с послеоперационной почечной недостаточностью, которым потребовалось проведение диализа (6,3% в группе аprotинина против 2,1% в контрольной группе), однако выявленные различия оказались статистически незначимыми ( $p = 0,25$ ) [22]. В другом исследовании с участием пациентов, оперированных в связи с расслоением аневризмы аорты (тип А, классификация Stanford), которое также было опубликовано в 2024 г., не было выявлено увеличения риска развития почечной недостаточности, инсульта или смерти у пациентов, у которых использовали аprotинин, по сравнению с теми, у которых использовали транексамовую кислоту, правда, также не было подтверждено, что применение аprotинина приводит к снижению риска развития кровотечения или потребности в переливании крови [26].

Результаты ранее проведенного крупного одноцентрового наблюдательного исследования с участием почти 8000 кардиохирургических пациентов показали, что использование аprotинина не оказало существенного влияния на увеличение содержания креатинина в сыворотке крови ( $p = 0,12$ ) или СКФ после операции ( $p = 0,72$ ) и не было связано с увеличением риска необходимости проведения послеоперационного гемодиализа ( $p = 0,49$ ). В данной работе почечную дисфункцию определяли, когда послеоперационный уровень креатинина в сыворотке крови составлял более 177 мкмоль/л с увеличением по сравнению с предоперационным уровнем не менее чем на 62 мкмоль/л. Она возникла у 3,5% пациентов, получавших аprotинин, и у 4,9% тех, кто не получал аprotинин ( $p = 0,07$ ). Также авторы отмечают: общая частота послеоперационного гемодиализа составила 2,4% (186/7703), гемодиализ был необходим 1,5% (81/5238) пациентам после КШ, и 4,3% (105/2465) пациентам после других операций на сердце [24].

В нашем исследовании пациенты исходно имели нормальную или умеренно сниженную скорость клубочковой фильтрации, при этом показатель креатинина плазмы не превышал 120 мкмоль/л. Мы не получили значимых различий при сравнении дооперационного и послеоперационного уровня креатинина плазмы крови и СКФ. Потребности в проведении заместительной почечной терапии гемодиализом после операции отмечено не было.

В исследованиях, в которых было продемонстрировано влияние аprotинина на смертность, как правило, не использовали модели риска, позволяющие более комплексно оценить суммарный риск летального исхода. При этом авторы ранее упомянутого обсервационного исследования эффективности заявляют, что предоперационный EuroSCORE оказался самым сильным предсказателем госпитальной летальности, никак не связанный с использованием аprotинина [24]. Более того, в исследовании 2024 г.

R. Makam et al. продемонстрировали отсутствие значимого увеличения госпитальной летальности в группе аprotинина в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,44$ ), при том, что в группе аprotинина были пациенты высокого предоперационного риска со значительно более высокими значениями EuroSCORE II ( $7,5 \pm 4,2\%$ ) по сравнению с  $3,9 \pm 2,5\%$  в контрольной группе [22]. В нашем исследовании группы были сопоставимы по шкале EuroSCORE II и соответствовали невысокому риску.

Еще одним из потенциальных рисков, связанных с применением аprotинина, является развитие тромбозов и тромбоэмболий. Встречаются отдельные сообщения о случаях развития интраоперационного тромбоза шунтов и тромбоза катетеров легочной артерии после использования аprotинина в кардиохирургии [6, 27]. Тем не менее, следует отметить, что в исследованиях, в которых для оценки проходимости шунтов использовали коронарную ангиографию, аprotинин не привел к раннему тромбозу венозного или артериального аутооттрансплантата [14, 20].

Результаты международного многоцентрового исследования IMAGE с участием 796 пациентов говорят, что функция аортокоронарных шунтов и частота возникновения инфаркта миокарда после операций реваскуляризации миокарда в условиях ИК не подвержена влиянию аprotинина. Интересно, что в одном из исследовательских центров (в рамках общего исследования) отметили, что тромбоэмболия венозных аортокоронарных шунтов случалась в группе аprotинина чаще (15,4%), чем в группе плацебо (10,9%), однако после корректной оценки факторов риска тромбоэмболических осложнений в сравниваемых группах выяснилось, что у пациентов в группе аprotинина факторов риска было больше, чем в контрольной группе [1].

Существуют опасения по поводу послеоперационного тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов, получающих аprotинин. Данных, касающихся кардиохирургических пациентов, не так много. С. М. Samama et al. (2002) провели многоцентровое двойное слепое исследование для сравнения соотношения риска и пользы больших и малых доз аprotинина в сравнении с плацебо после травматичных ортопедических операций. В рамках исследования на третий день после операции проводили двустороннюю венографию, по результатам проведения которой в группе аprotинина не было отмечено увеличения тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии [21, 29].

Результаты Кокрейновского метаанализа также подтвердили, что применение аprotинина не приводило к увеличению частоты развития инфарктов миокарда, инсультов, тромбозов глубоких вен, эмболии легочной артерии. Риск ранней окклюзии венозных шунтов повышается только при наличии у пациента других факторов риска тромботических осложнений [15]. В нашем исследовании состояние глубоких вен нижних конечностей после операции

рутинно не оценивали, случаев тромбоэмболий зафиксировано не было.

Апротинин – природный полипептид, получаемый из легких крупного рогатого скота, поэтому в литературе закономерно имеются описания случаев анафилаксии при его использовании [30]. Проанализировав публикации за 40-летний период применения апротинина в хирургической практике, W. Beierlein et al. (2005) обнаружили сообщения только о 124 случаях анафилактических реакций на введение препарата. По данным авторов, риск реакции гиперчувствительности на апротинин при повторном его введении составляет 2,8%, поэтому использовать препарат рекомендуется не раньше чем через 6 месяцев после его предыдущего применения [4]. Риск анафилаксии при первом применении препарата составляет менее 0,5%. При проведении нашего исследования случаев анафилаксии зарегистрировано не было.

Во время кардиохирургических операций, во многом вследствие проведения ИК, развивается системная воспалительная реакция, степень проявления которой может варьировать [32]. Связь между интенсивным воспалительным ответом и неблагоприятными клиническими исходами до конца не определена. Однако известно, что высокий уровень провоспалительных медиаторов, кислородных радикалов, выраженный ответ клеточного иммунитета могут приводить к клинически значимому увеличению проницаемости капилляров, возникновению

интерстициального отека и развитию полиорганной недостаточности [3]. Апротинин является наиболее изученным на сегодняшний день ингибитором сериновых протеаз. Последние, в свою очередь, составляют большую часть эффекторных белков, усиливающих воспалительную реакцию [3]. Некоторые исследователи считают, что использование высоких доз апротинина связано с уменьшением системного воспаления после ИК и повреждения кардиомиоцитов, со снижением риска ишемии миокарда и уменьшением продолжительности пребывания в стационаре пациентов высокого риска [13, 35].

Дизайн представленного исследования не подразумевал изучение влияния апротинина на воспалительный ответ. Однако было выявлено, что послеоперационный средний уровень С-РБ был ниже в группе апротинина ( $p = 0,002$ ), при этом общее количество лейкоцитов в плазме крови после операции было ниже в группе с использованием транексамовой кислоты ( $p = 0,02$ ).

### Вывод

Результаты проведенного исследования показали, что применение апротинина в кардиохирургии с ИК снижает потребность в гемоконпонентах в раннем послеоперационном периоде, при этом побочные эффекты при использовании препарата выявлены не были.

**Конфликт интересов:** Храпов К. Н. является членом редакционной коллегии журнала ВАИР с 2017 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

**Conflict of Interests.** Khrapov K. N. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2017, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Authors' contribution.** All authors participated equally in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing evidence, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Alderman E. L., Levy J. H., Rich J. B. et al. Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1998. – Vol. 116. – P. 716–730. [http://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)00431-0](http://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)00431-0).
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. <http://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001632>.
3. Banerjee D., Feng J., Sellke F. W. Strategies to attenuate maladaptive inflammatory response associated with cardiopulmonary bypass // *Front Surg.* – 2024. – Vol. 3, № 11. – 1224068. <http://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1224068>.
4. Beierlein W., Scheule A. M., Dietrich W. et al. Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions // *Ann Thorac Surg.* – 2005. – Vol. 79, № 2. – P. 741–748. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.03.072>.

### REFERENCES

1. Alderman E. L., Levy J. H., Rich J. B. et al. Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998, vol. 116, pp. 716–730. [http://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)00431-0](http://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)00431-0).
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. <http://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001632>.
3. Banerjee D., Feng J., Sellke F. W. Strategies to attenuate maladaptive inflammatory response associated with cardiopulmonary bypass. *Front Surg.* 2024, vol. 3, no. 11, 1224068. <http://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1224068>.
4. Beierlein W., Scheule A. M., Dietrich W. et al. Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg.* 2005, vol. 79, no. 2, pp. 741–748. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.03.072>.

5. Boer C., Meesters M. I., Milojevic M. et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2018. – Vol. 32, № 1. – P. 88–120. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.06.026>.
6. Bohrer H., Fleischer F., Lang J. et al. Early formation of thrombi on pulmonary artery catheters in cardiac surgical patients receiving high-dose aprotinin // *J Cardiothorac Anesth.* – 1990. – Vol. 4, № 2. – P. 222–225. [http://doi.org/10.1016/0888-6296\(90\)90241-7](http://doi.org/10.1016/0888-6296(90)90241-7).
7. De Hert S., Ouattara A., Royston D. et al. Use and safety of aprotinin in routine clinical practice: A European postauthorisation safety study conducted in patients undergoing cardiac surgery // *Eur J Anaesthesiol.* – 2022. – Vol. 39, № 8. – P. 685–624. <http://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001710>.
8. Dyke C., Aronson S., Dietrich W. et al. Universal deinition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2014. – Vol. 147, № 5. – P. 1458–1463. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.070>.
9. EMA. Antifibrinolytics containing aprotinin, aminocaproic acid and tranexamic acid. Aprotinin. Assessment report. 18 September 2013. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-anti-fibrinolytic-medicines-aprotinin\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-anti-fibrinolytic-medicines-aprotinin_en.pdf) (accessed: 20.05.2025).
10. Fergusson D. A., Hebert 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. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0802395>.
11. Gallo E., Gaudard P., Provenchère S. et al. 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. – ezae001. <http://doi.org/10.1093/ejcts/ezae001>.
12. 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. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.02.029>.
13. Gott J. P., Cooper W. A., Schmidt F. E. Jr. et al. Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four antiinflammatory strategies // *Ann Thorac Surg.* – 1998. – Vol. 66, № 3. – P. 747–53. [http://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)00695-x](http://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)00695-x).
14. Havel M., Grabenwöger E., Schneider J. et al. Aprotinin does not decrease early graft patency after coronary artery bypass grafting despite reducing postoperative bleeding and use of donated blood // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1994. – Vol. 107, № 3. – P. 807–810. PMID: 7510351.
15. 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. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD001886.pub2>.
16. Huang H., Ding W., Su Z. et al. Mechanism of the preserving effect of aprotinin on platelet function and its use in cardiac surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1993. – Vol. 106, № 1. – P. 11–18. PMID: 7686594.
17. 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. 712–718. [http://doi.org/10.1016/s0003-4975\(97\)01345-3](http://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)01345-3).
18. 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. <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.00724.x>.
19. 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. <http://doi.org/10.1016/j.jclinane.2022.110654>.
20. Lemmer J. H. Jr., Stanford W., Bonney S. L. et al. Aprotinin for coronary bypass operations: efficacy, safety, and influence on early saphenous vein graft patency. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1994. – Vol. 107, № 2. – P. 543–551. PMID: 7508070.
21. Mahdy A. M., Webster N. R. Perioperative systemic haemostatic agents // *Br J Anaesth.* – 2004. – Vol. 93, № 6. – P. 842–58. <http://doi.org/10.1093/bja/ae227>.
22. Makam R., Balaji A., Al Munaer M. et al. Aprotinin in high-risk isolated coronary artery bypass graft patients: a 3-year propensity matched study // *J Cardiothorac Surg.* – 2024. – Vol. 19, № 1. – P. 459. <http://doi.org/10.1186/s13019-024-02837-1>.
23. 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. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa051379>.
5. Boer C., Meesters M. I., Milojevic M. et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018, vol. 32, no. 1, pp. 88–120. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.06.026>.
6. Bohrer H., Fleischer F., Lang J. et al. Early formation of thrombi on pulmonary artery catheters in cardiac surgical patients receiving high-dose aprotinin. *J Cardiothorac Anesth.* 1990, vol. 4, no. 2, pp. 222–225. [http://doi.org/10.1016/0888-6296\(90\)90241-7](http://doi.org/10.1016/0888-6296(90)90241-7).
7. De Hert S., Ouattara A., Royston D. et al. Use and safety of aprotinin in routine clinical practice: A European postauthorisation safety study conducted in patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2022, vol. 39, no. 8, pp. 685–624. <http://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001710>.
8. Dyke C., Aronson S., Dietrich W. et al. Universal deinition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2014, vol. 147, no. 5, pp. 1458–1463. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.070>.
9. EMA. Antifibrinolytics containing aprotinin, aminocaproic acid and tranexamic acid. Aprotinin. Assessment report. 18 September 2013. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-anti-fibrinolytic-medicines-aprotinin\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-anti-fibrinolytic-medicines-aprotinin_en.pdf) (accessed: 20.05.2025).
10. Fergusson D. A., Hebert 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. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0802395>.
11. Gallo E., Gaudard P., Provenchère S. et al. 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, ezae001. <http://doi.org/10.1093/ejcts/ezae001>.
12. 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. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.02.029>.
13. Gott J. P., Cooper W. A., Schmidt F. E. Jr. et al. Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four antiinflammatory strategies. *Ann Thorac Surg.* 1998, vol. 66, no. 3, pp. 747–53. [http://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)00695-x](http://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)00695-x).
14. Havel M., Grabenwöger F., Schneider J. et al. Aprotinin does not decrease early graft patency after coronary artery bypass grafting despite reducing postoperative bleeding and use of donated blood. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994, vol. 107, no. 3, pp. 807–810. PMID: 7510351.
15. 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. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD001886.pub2>.
16. Huang H., Ding W., Su Z. et al. Mechanism of the preserving effect of aprotinin on platelet function and its use in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993, vol. 106, no. 1, pp. 11–18. PMID: 7686594.
17. 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. 712–718. [http://doi.org/10.1016/s0003-4975\(97\)01345-3](http://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)01345-3).
18. 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. <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.00724.x>.
19. 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. <http://doi.org/10.1016/j.jclinane.2022.110654>.
20. Lemmer J. H. Jr., Stanford W., Bonney S. L. et al. Aprotinin for coronary bypass operations: efficacy, safety, and influence on early saphenous vein graft patency. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994, vol. 107, no. 2, pp. 543–551. PMID: 7508070.
21. Mahdy A. M., Webster N. R. Perioperative systemic haemostatic agents. *Br J Anaesth.* 2004, vol. 93, no. 6, pp. 842–58. <http://doi.org/10.1093/bja/ae227>.
22. Makam R., Balaji A., Al Munaer M. et al. Aprotinin in high-risk isolated coronary artery bypass graft patients: a 3-year propensity matched study. *J Cardiothorac Surg.* 2024, vol. 19, no. 1, pp. 459. <http://doi.org/10.1186/s13019-024-02837-1>.
23. 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. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa051379>.

24. Pagano D., Howell N. J., Freemantle N. et al. Bleeding in cardiac surgery: the use of aprotinin does not affect survival // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2008. – Vol. 135, № 3. – P. 495–502. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.11.045>.
25. Ranucci M., Castelvechio S., Romitti F. et al. Living without aprotinin: The results of a 5-year blood saving program in cardiac surgery // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2009, vol. 53, № 5. – P. 5730580. <http://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01899.x>.
26. 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. <http://doi.org/10.1111/trf.17819>.
27. Royston D. Intraoperative coronary thrombosis: can aprotinin be incriminated? // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 1994. – Vol. 8, № 2. – P. 137–141. [http://doi.org/10.1016/1053-0770\(94\)90050-7](http://doi.org/10.1016/1053-0770(94)90050-7).
28. Salenger R., Mazzeffi M. A. The 7 Pillars of blood conservation in cardiac surgery // *Innovations.* – 2021. – Vol. 16, № 6. – P. 504–509. <http://doi.org/10.1177/15569845211051683>.
29. Samama C. M., Langeron O., Rosencher N. et al. Aprotinin versus placebo in major orthopedic surgery: a randomized, double-blinded, dose-ranging study // *Anesth Analg.* – 2002. – Vol. 95, № 2. – P. 287–293. <http://doi.org/10.1097/0000539-200208000-00005>.
30. Schulze K., Graeter T., Schaps D. et al. Severe anaphylactic shock due to repeated application of aprotinin in patients following intrathoracic aortic replacement // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 1993. – Vol. 7, № 9. – P. 495–496. [http://doi.org/10.1016/1010-7940\(93\)90280-o](http://doi.org/10.1016/1010-7940(93)90280-o).
31. Shaw A. D., Stafford-Smith M., White W. D. et al. The effect of aprotinin on outcome after coronary-artery bypass grafting // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358, № 8. – P. 784–793. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0707768>.
32. Squicciarro E., Stasi A., Lorusso R. et al. Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass // *Artif Organs.* – 2022. – Vol. 46, № 4. – P. 568–577. <http://doi.org/10.1111/aor.14171>.
33. Tibi P., McClure R. S., Huang J. et al. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management // *J Extra Corpor Technol.* – 2021. – Vol. 53, № 2. – P. 97–124. <http://doi.org/10.1182/ject-2100053>.
34. 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. <http://doi.org/10.1007/s00134-013-3020-y>.
35. Wendel H. P., Heller W., Michel J. et al. Lower cardiac troponin T levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass and receiving high-dose aprotinin therapy indicate reduction of perioperative myocardial damage // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1995. – Vol. 109, № 6. – P. 1164–72. [http://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70200-8](http://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70200-8).
36. Zimmermann E., Zhu R., Ogami T. et al. Intraoperative autologous blood donation leads to fewer transfusions in cardiac surgery // *Ann Thorac Surg.* – 2019. – Vol. 108, № 6. – P. 1738–1744. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.06.091>.

**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](mailto: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](mailto:khrapov.kirill@mail.ru), ORCID: 0000-0002-9988-3135,  
SPIN: 3852-7077

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

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

**Medvedeva Viktoria Yu.**

Anesthesiologist and Intensivist, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.  
E-mail: [mishkinaviki@yandex.ru](mailto: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](mailto: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

**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,  
ORCID: 0000-0002-6365-9748, SPIN: 2771-6892

**Молчан Николай Сергеевич**

канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: johnwolcer2@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8472-2048

**Molchan Nikolay S.**

Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.

E-mail: johnwolcer2@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8472-2048

**Пыжов Василий Анатольевич**

канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: vasilii.pyzhov@yandex.ru,  
ORCID: 0009-0000-7593-4420, SPIN: 7597-5517

**Pyzhov Vasily A.**

Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, Anesthesiologist and Intensivist of Anesthesiology and intensive care unit № 2, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: vasilii.pyzhov@yandex.ru,  
ORCID: 0009-0000-7593-4420, SPIN: 7597-5517

**Соболев Олег Игоревич**

врач – анестезиолог-реаниматолог Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: sobolevoleg191@gmail.com

**Sobolev Oleg I.**

Anesthesiologist and Intensivist, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: sobolevoleg191@gmail.com

**Барановская Елена Сергеевна**

врач – анестезиолог-реаниматолог Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: dr.elbaranovskaya@gmail.com

**Baranovskaya Elena S.**

Anesthesiologist and Intensivist, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: dr.elbaranovskaya@gmail.com

**Золотцева Александра Дмитриевна**

врач – анестезиолог-реаниматолог Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: alexzolotceva@gmail.com

**Zolottseva Alexandra D.**

Anesthesiologist and Intensivist, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: alexzolotceva@gmail.com