

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-3-10-17

ЗНАЧЕНИЕ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

С. И. КОЛБИНЦЕВ¹, А. Г. ЯВОРОВСКИЙ^{1,2}, Т. П. ЗЮЛЯЕВА², О. В. ДЫМОВА²¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия²ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Периоперационное кровотечение при операциях с искусственным кровообращением (ИК) приводит к увеличению уровня послеоперационных осложнений и смертности. Причинами нехирургического кровотечения нередко является гиперактивизация фибринолиза.

Материалы и методы. В исследование включено 60 больных, оперированных на сердце с применением ИК. Всем больным был введен антифибринолитик (транексамовая кислота): в 32 случаях (ТК1) введена внутривенная нагрузочная доза ТК из расчета 15 мг/кг в течение 20 мин с последующей инфузией 1 мг/(кг · ч⁻¹) + 500 мг в АИК; у 28 больных (ТК2) использована внутривенная нагрузочная доза ТК (15 мг/кг за 20 мин) с последующей инфузией 1 мг/(кг · ч⁻¹) + 500 мг в АИК + 1 000 мг в полость перикарда и за грудину перед ее сведением. Оценивали периоперационную кровопотерю и объем гемотрансфузии (эритроцитарная взвесь, свежезамороженная плазма, тромбоцитарная масса).

Результаты. Интраоперационная кровопотеря составила в группе ТК1 815 (800–862) мл, в ТК2 – 700 (650–735) мл. Объем послеоперационной кровопотери в группе ТК2 был достоверно ниже, чем в группе ТК1: соответственно 170 (100–240) мл против 275 (180–307) мл. Частота переливания эритроцитарной взвеси в послеоперационном периоде существенно не различалась, частота переливания свежезамороженной плазмы в ТК2 была в 2,5 раза ниже, чем в ТК1.

Выводы. Кровосберегающий эффект системного применения транексамовой кислоты усиливается местным использованием препарата при введении его в полость перикарда и за грудину.

Ключевые слова: транексамовая кислота, фибринолиз, искусственное кровообращение, гемотрансфузия, кровопотеря

Для цитирования: 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. – Т. 14, № 3. – С. 10-17. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-10-17

VALUE OF LOCAL ADMINISTRATION OF TRANEXAMIC ACID IN CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

S. I. KOLBINTSEV¹, A. G. YAVOROVSKIY^{1,2}, T. P. ZYULYAEVA², O. V. DYMOVA²¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia²B. V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow, Russia

Peri-operative bleeding in surgeries with cardiopulmonary bypass results in the increase of post-operative complications and mortality. Fibrinolysis hyperactivation is the common cause of non-operative bleeding.

Materials and methods. 60 patients who had cardiac surgery with cardiopulmonary bypass were enrolled into the study. The antifibrinolytic agent (tranexamic acid) was administered to all patients: 32 patients (TA1) received an intravenous loading dose of tranexamic acid basing on 15 mg/kg during 20 min. with the consequent infusion of 1 mg/(kg × h⁻¹) + 500 mg during cardiopulmonary bypass; 28 patients (TA2) received intravenous loading dose of tranexamic acid (15 mg/kg for 20 minutes) with the consequent infusion of 1 mg/(kg × h⁻¹) + 500 mg during cardiopulmonary bypass + 1000 mg administered into the pericardial cavity and sternum before its closure.

The peri-operative blood loss and volume of blood transfusion (erythrocyte suspension, fresh frozen plasma, platelet concentrate) were assessed.

Results. Intra-operative blood loss made 815 (800–862) ml in TA1 group and 700 (650–735) ml in TA2 group. The volume of the post-operative blood loss in TA2 group was confidently lower compared to TA1 group: 170 (100–240) ml versus 275 (180–307) ml respectively. The frequency of erythrocyte suspension transfusion in the post-operative period did not differ significantly and the frequency of fresh frozen plasma transfusion was 2.5 lower in TA2 group compared to TA1 group.

Conclusions. Blood-saving effect of the system administration of tranexamic acid is enhanced by local its administration into the pericardial cavity and sternum.

Key words: tranexamic acid, fibrinolysis, cardiopulmonary bypass, blood transfusion, blood loss

For citations: 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, P. 10-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-10-17

В настоящее время проведение кардиохирургических операций с искусственным кровообращением (ИК) предусматривает обязательное использование технологий, направленных на уменьшение объема кровопотери и снижение потребности пациента в трансфузиях компонентов донорской крови [14]. К таким технологиям относится применение препаратов, обе-

спечивающих профилактику повышенной кровоточивости тканей. Одной из основных причин такой кровоточивости при операциях с ИК является усиление фибринолиза, резко активизирующегося в результате контакта крови с контуром аппарата ИК [1, 7, 23].

Как следствие этого, от 30 до 70% пациентов, оперированных в условиях ИК, нуждаются в пе-

реливании донорских компонентов крови, а чем больше требуется компонентов донорской крови, тем выше риск послеоперационных осложнений и летальности [20].

Для профилактики кровотечений вследствие гиперфибринолиза закономерно используют различные антифибринолитические препараты, которые значительно снижают кровоточивость тканей во время и после хирургических операций.

В настоящее время в качестве антифибринолитика в кардиохирургии широко применяют транексамовую кислоту (ТК), которая, по данным ряда исследований, обладает довольно выраженным гемостатическим эффектом [2, 16]. В большинстве работ этот эффект изучен при ее системном использовании. Усилить его способно местное применение ТК.

Цель исследования: оценка кровосберегающего эффекта комбинированного применения (системного и местного) транексама у пациентов при кардиохирургических операциях с ИК.

Материалы и методы

В исследование включено 60 пациентов, которым выполняли кардиохирургические операции с ИК. По классификации анестезиологического риска ASA все пациенты относились к категории IV.

Общая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Из табл. 1 видно, что группы были полностью сопоставимыми.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Table 1. General description of the examined patients

Параметр		Группы	
		ТК1	ТК2
Пол	мужчины, n (%)	20	11
	женщины, n (%)	12	17
Возраст, лет		56 (52–63)	54 (46–59)
Масса тела, кг		80 (68–90)	78 (62–90)
Длительность ишемии миокарда, мин		54 (38–72)	64 (46–83)
Длительность ИК, мин		84 (68–111)	84 (62–111)
Операции	АКШ	19	6
	ПАК	5	5
	ПМК или ПЛМК	3	10
	ПАК + ПМК	2	2
	ПМК + ПЛМК	2	4
	РеПМК + ПЛМК	1	1

Примечание: ТК1 – группа с системным применением транексамовой кислоты, ТК2 – группа с системным и местным применением транексамовой кислоты

Пациенты разделены на 2 группы (рандомизация проведена в соответствии с компьютерной схемой случайных чисел). Схема применения ТК в первой группе (ТК1): внутривенная нагрузочная доза ТК

из расчета 15 мг/кг в течение 20 мин до кожного разреза с последующей постоянной инфузией на протяжении всей операции (1 мг/(кг · ч⁻¹) + 500 мг в АИК).

Пациентам второй группы (ТК2) препарат вводили по такой же схеме, как и больным группы ТК1, но дополнительно после ушивания перикарда и перед сведением грудины поливали раневую поверхность (перикард и грудину) раствором (объем 50 мл), содержащим 1 г ТК. При этом часть раствора стекала в полость перикарда. После этого сводили грудину. Таким образом, введенный раствор в течение 20–30 мин находился в соприкосновении с сердцем, перикардом и грудinou. Впоследствии раствор ТК активно аспирировался через дренажи.

Операции выполняли в условиях многокомпонентной сбалансированной анестезии. Введение в анестезию осуществляли болюсным введением мидазолама (0,025–0,030 мг/кг), пропофола (0,7–1,5 мг/кг), фентанила (5–7 мкг/кг). В качестве миорелаксанта у всех пациентов применяли пипекурония бромид (0,1 мг/кг). При исходной склонности к гипотензии мидазолам сочетали с кетамин (0,7–1,0 мг/кг), а дозу пропофола уменьшали в 2 раза.

Поддержание анестезии обеспечивали инфузией пропофола (2–5 мг/кг в 1 ч), фентанила (3–4 мкг/кг в 1 ч), ингаляцией севофлурана в концентрации 0,5–1,5 МАК.

ИК проводили в непальсирующем режиме с перфузионным индексом 2,5 л/(мин · м²), АД_{ср} 60–80 мм рт. ст. в условиях нормотермии либо умеренной гипотермии (32–34°С). Использовали холодовую кардиоплегию растворами консол (800 мл первоначального объема, далее 200–400 мл каждые 30 мин) или кустодиол (1 мл/мин на 1 г оценочной массы сердца в течение 6–8 мин).

Антикоагуляцию осуществляли введением гепарина перед началом ИК в дозе 400 Ед/кг. Дополнительные дозы гепарина во время ИК вводили, если активированное время свертывания (АСТ) составляло менее 450 с. После окончания ИК для нейтрализации гепарина использовали протамин в дозе 2 мг на 100 Ед гепарина (2:1). Через 15 мин после введения протамина хирург и анестезиолог визуально оценивали состояние хирургического поля, исходя из критериев «сухое поле» или «мокрое поле». Если определялось «мокрое поле», то это классифицировали как микрососудистое кровотечение. В случае если визуальная картина повышенной кровоточивости тканей подтверждалась данными лабораторных гипокоагуляционных тестов (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, количество тромбоцитов, тромбоэластометрия), использовали донорские элементы крови. Всем пациентам после ИК переливали две дозы заранее заготовленной аутологичной свежезамороженной плазмы (аСЗП). В случае отсутствия аСЗП переливали 1–2 дозы донорской свежезамороженной

плазмы (СЗП). Донорскую эритроцитарную взвесь использовали после завершения ИК при условии, что концентрация гемоглобина была ниже 90 г/л (гемоглобин < 90 г/л) или гематокрит < 30.

Состояние коагуляционного звена гемостаза исследовали на коагулометре «Coachrome IV» («Тесо», Германия) с использованием наборов реактивов фирм «Ренам» (Москва) и «Технология-Стандарт» (Барнаул) по общепринятым методикам: время активированного свертывания крови (АСТ, с); тромбиновое (ТВ, с) и протромбиновое время по Квику (МНО, усл. ед.), АЧТВ (с), концентрация фибриногена по Clauss (Фг, г/л). Количество тромбоцитов (тыс/мкл) определяли на агрегометре «Solar 2110» (Беларусь). Фибринолитическую активность характеризовали по времени хагеман-калликреин-зависимого фибринолиза (ХПаКЗФ, мин). Концентрацию Д-димера (мг/л) определяли на приборе «NuscoCard Reader II» (фирма Axis-Shield PoC AS, Норвегия). Концентрацию гемоглобина (Hb, г/л) и величину гематокрита (Hct, %) измеряли на приборе ABL-825 (Radiometer, Дания). Указанные показатели определяли в начале, конце и через 6 и 24 ч после операции.

Кроме того, для более глубокой оценки системы гемостаза и дифференцированной диагностики причин нарушений коагуляции использовали ротационную тромбоэластометрию (тромбоэластометр ROTEM). Пробы брали трехкратно. Первая – перед кожным разрезом до начала инфузии антифибринолитических препаратов, вторая – через 15 мин после окончания инфузии протамина для группы с только системным применением ТК, а для группы комбинированного применения ТК – после 20–30-минутной экспозиции раствора с ТК за грудиной и в полости перикарда. Третью пробу брали на 1-е сут после операции.

Особое внимание уделяли анализу объема периперационной кровопотери в каждой из исследуемых групп, считая, что первичными точками при оценке эффективности кровосбережения являются: 1) объем периперационной кровопотери (интраоперационный объем кровопотери (мл), объем послеоперационной кровопотери по дренажам) (мл); 2) потребность в периперационной гемотрансфузии (количество доз/единиц эритроцитарной массы, СЗП, тромбоцитарной массы, криопреципитата) и препаратов факторов свертывания крови, вводимых пациенту; 3) частота рестернотомий.

В качестве вторичных точек рассматривали: 1) темп кровопотери в послеоперационном периоде (темп отделяемого по дренажам, мл/ч) на 2, 4, 6 и 16-й ч после операции, 2) изменения показателей коагулограммы (тромбоэластометрия) – время коагуляции (СТ), с; время формирования сгустка (CFT), с; нарастание силы сгустка, угол альфа (α); максимальная сила сгустка (MCF), мм; индекс фибринолиза на 30-й мин (LY30).

Критерии включения в исследование: 1) пациенты, подвергающиеся операциям на сердце в услови-

ях ИК, 2) возраст пациентов 18–70 лет, 3) мужчины и небеременные (некормящие) женщины.

Критерии исключения из исследования: 1) пациенты с повышенной чувствительностью к исследуемым препаратам, 2) пациенты с тромбозами или тромботическими осложнениями, 3) пациенты в остром периоде инфаркта миокарда, 4) пациенты с коагулопатиями (протромбиновое время < 50% от нормы, МНО > 2, тромбоцитопения < 50 000/мм³), 5) пациенты с нарушением функции печени (если активность печеночных ферментов АСТ и/или АЛТ превышала три нормы), 6) пациенты с нарушением функции почек (концентрация креатинина в сыворотке крови более 25 мг/л, клиренс креатинина менее 50 мл/мин), 7) пациенты, подвергающиеся экстренным оперативным вмешательствам, 8) пациенты, участвующие в исследовании других лекарственных препаратов.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью статистического пакета Statistica (версия 10). Использовали следующие модули: 1) методы элементарной статистики (для определения основных параметров распределения переменных и проверки их на соответствие нормальному закону распределения), построение гистограмм (для визуальной оценки характера распределения каждого параметра), количественные показатели представлены в виде медианы (25-й, 75-й процентиля), 2) сравнительный анализ (Т-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Манна – Уитни в зависимости от результатов проверки распределения на нормальность, Н-тест Крускала – Уоллиса, критерий множественного сравнения), 3) для анализа побочных эффектов критерий χ^2 и точный критерий Фишера.

Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Показатели системы гемостаза до начала операции представлены в табл. 2. Из табл. 2 видно, что до начала операции они находились в диапазоне нормальных значений. В этой же таблице представлены значения показателей свертывающей системы в конце операции, свидетельствующих об отсутствии значимых различий в их величинах, за исключением времени ХПаКЗФ, которое было достоверно больше в группе ТК2 по сравнению с группой ТК1 и составило 33,5 мин против 28 мин соответственно ($p < 0,05$). Это свидетельствовало о более выраженном ингибировании фибринолиза при комбинированном применении транексама.

Значения показателей ротационной тромбоэластометрии достоверно между группами не различались. Однако обратила на себя внимание их динамика, проявившаяся в достижении верхней границы нормы или с незначительным ее превышением в конце операции, с последующим возвращением к исходным величинам к 1-м сут после операции.

Плотность сгустка, оцениваемая на 30-й мин (LY30), приближалась к максимальным значениям

Таблица 2. Лабораторные показатели на этапах исследования

Table 2. Laboratory rates at different stages of the study

Показатель	Начало операции (до рассечения кожи)		Конец операции (после ушивания кожи)		
	ТК1	ТК2	ТК1	ТК2	
Нв, г/л	12,7 (12,0–13,8)	13 (11,5–14,0)	10,5 (9,4–11,1)	9,9 (8,8–11,0)	
Нт, %	39 (36–42)	40 (34–41)	32 (29–34)	30 (27–33)	
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	177 (151–205)	148 (131–183)	135 (140–167)	139 (99–135)	
АСТ, с	115 (100–135)	126 (111–143)	172 (154–181)	181 (163–190)	
АЧТВ, с	34,3 (32–38)	36 (32–41)	49,5 (43–54)	46,4 (41,0–51,5)	
ТВ, с	8,7 (7,7–10,0)	9,7 (8–11)	12,4 (9,0–15,5)	12 (9–15)	
Фибриноген, г/л	2,8 (2,7–3,6)	2,7 (2,3–3,3)	2,5 (2–3)	2,5 (1,6–2,9)	
ХIIaКЗФ, мин	15 (12–25)	14 (11–18)	28 (18–45)	33,5 (21,5–49,0)	
Время СТ, с	Extern	56 (51–58)	57 (46–69)	73 (68–80)	76 (69–80)
	Intern	167 (142–189)	162 (145–189)	248 (211–297)	258 (239–323)
Время СФТ, с	Extern	99 (81–115)	97 (86–117)	154 (122–161)	141 (113–174)
	Intern	84 (70–115)	84 (72–99)	144 (120–171)	148 (120–191)
Угол α, °	Extern	70 (67–75)	71 (68–74)	63 (59–70)	64 (60–67)
	Intern	73 (67–76)	73 (70–75)	64 (60–70)	64 (58–68)
MCF, мм	Extern	61 (57–64)	61 (57–65)	53 (51–58)	55 (49–57)
	Intern	59 (54–63)	60 (57–64)	50 (46–52)	49 (44–54)
LY30, %	Extern	100 (100–100)	100 (100–100)	100 (100–100)	100 (100–100)
	Intern	100 (100–100)	100 (100–100)	100 (100–100)	100 (100–100)

во всех группах, что свидетельствовало об отсутствии гиперфибринолиза (табл. 2).

Интраоперационная кровопотеря. Анализ интраоперационной кровопотери показал (табл. 3), что в группе ТК1 она составила 800 (800–862) мл, тогда как у больных группы ТК2 объем кровопотери за время операции был меньше – 700 (660–800) мл. Таким образом, дополнение местной аппликации ТК к ее системному применению достоверно уменьшало интраоперационную кровопотерю на 100 (62–140) мл ($p < 0,05$).

Таблица 3. Интраоперационный объем кровопотери

Table 3. Volume of intra-operative blood loss

Группы	Объем и/о кровопотери мл	Интраоперационная кровопотеря более 1 000 мл	Объем кровопотери после сведения перикарда
ТК1	800 (800–862)	12,5%	131 (120–150)
ТК2	700 (660–800)*	7,5%	45 (40–65)*

Примечание: * $p < 0,05$

Объем поступающей крови по дренажам после их установки и до окончания операции в группе ТК1 составил 131 (110–160) мл соответственно, а у больных группы ТК2 – 45 (40–65) мл. Эти данные свидетельствовали, что именно угнетение местного фибринолиза при орошении сердца и экспозиции ТК в полости перикарда и средостении обуславливало снижение кровопотери в целом и в частности в период после сведения перикарда и грудины и до конца операции.

В группе ТК1 количество больных с объемом кровопотери более 1 000 мл составило 12,5%, а в группе ТК2 – 7,4%, что в определенной степени отражало тенденцию к лучшему кровосбережению при комбинированном использовании ТК.

Послеоперационная кровопотеря. Темп послеоперационной кровопотери представлен на рисунке, из которого видно, что на 2-й ч в группе ТК2 (комбинированное применение ТК) он был достоверно ниже, чем в группе ТК1 ($p < 0,05$). В последующем темп потерь уменьшался, при этом на всех этапах наблюдения он был всегда меньше в группе с сочетанным использованием ТК. В результате за 16 ч в группе ТК2 объем послеоперационной кровопотери составил 170 (100–240) мл, что оказалось достоверно ниже, чем в группе ТК1 – 275 (180–307) мл.

Обычно кровопотеря при нормальном течении послеоперационного периода не превышает 300–350 мл. Кровопотеря более 500 мл может яв-

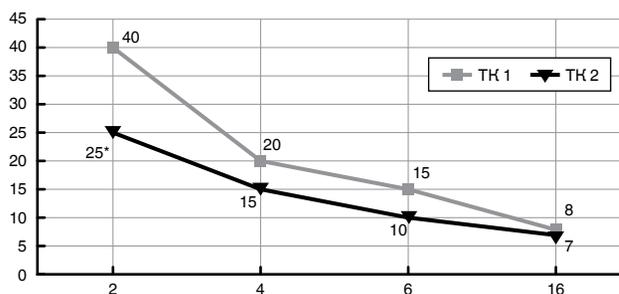


Рис. Темп послеоперационной кровопотери

* $p < 0,05$ по сравнению с группой ТК1

Fig. Rate of post-operative blood loss,

* $p < 0,05$ compared to TA1 group

ляться следствием приобретенных нарушений в системе гемостаза (при исключении хирургической причины). Полученные данные показали, что по частоте кровопотерь объемом свыше 500 мл исследуемые группы достоверно не отличались: группа ТК1 – 7,5%, группа ТК2 – 8%.

К критериям эффективности гемостатического эффекта исследуемых препаратов или методик обычно относят частоту применения донорских элементов крови в сравниваемых группах (табл. 4). В послеоперационном периоде частота использования эритроцитарной взвеси (трансфузию проводили при уровне гемоглобина < 90 г/л и гематокрите < 30%) была незначительно меньше в группе с комбинацией системного и местного применения ТК (ТК2) по сравнению с группой ТК1. Но по объему перелитой эритроцитарной взвеси группы достоверно различались. Так, в группе ТК1 было перелито из расчета на всех больных 1 160 мл, а в группе ТК2 – 660 мл, плазмы – 2 380 и 1 155 мл соответственно.

Таблица 4. Частота и объем использования эритроцитарной взвеси и плазмы в послеоперационном периоде

Table 4. Frequency and volume of use of erythrocyte suspension and plasma in the post-operative period

Группы	Общий объем эритроцитарной взвеси (мл)	Общий объем СЗП (мл)	Частота использования эритроцитарной взвеси	Частота использования СЗП
ТК1	1 160	2 380	9%	25%
ТК2	660*	1 155*	7%	10%*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с группой ТК1 ($p < 0,05$)

Провели анализ частоты и причин большой послеоперационной кровопотери (более 800 мл). В группе ТК1 таких пациентов было двое. У одного больного за 4,5 ч после поступления из операционной выделено по дренажам 550 мл геморрагического отделяемого с гемоглобином 9,4 г/дл при уровне гемоглобина в русле 10,5 г/дл. После введения 600 мл СЗП, 10 мл дицинона темп поступления геморрагического отделяемого снизился и за последующие 19 ч составил 20–30 мл/ч. Суммарная кровопотеря за сутки – 850 мл.

У другого пациента из этой группы темп кровотечения по дренажам в первые 2 ч послеоперационного периода составлял 140–150 мл/ч при нормокоагуляции. Проведенная терапия, включавшая введение транексама по схеме 15 мг/кг однократно в суммарной дозе 1 350 мг, исходя из массы пациента, переливание 600 мл СЗП и 1 дозы эритроцитарной взвеси, позволила значительно снизить темп кровотечения до 50–60 мл/ч за следующие 4 ч. Общая кровопотеря за сутки составила 900 мл. Пациент переведен в профильное отделение через 19 ч.

Особого рассмотрения заслуживает случай кровотечения у пациентки в группе ТК2. У больной в ближайшие 5 ч после операции протезирования митрального и трикуспидального клапанов сердца суммарная кровопотеря по дренажам составляла 180 мл. Не отмечалось также нарушений в показателях свертывающей системы крови, не было выраженного снижения уровня гемоглобина в русле, уровень которого составлял 10,2–9,0 г/дл. Однако на рентгенограмме грудной клетки, выполненной в плановом порядке через 8 ч в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), отмечено субтотальное затемнение левого легкого, что могло свидетельствовать о развитии левостороннего гемоторакса, в связи с чем пациентке произведена повторная операция – видеоторакоскопическое удаление свернувшегося гемоторакса, санация левой плевральной полости. Общая кровопотеря составила 1 800 мл. Послеоперационный период в дальнейшем протекал без осложнений, на 3-и сут больная переведена из ОРИТ в профильное отделение и на 15-е сут выписана из стационара.

Следует особо подчеркнуть, что у всех троих пациентов отмечалась нормокоагуляция по результатам показателей свертывающей системы крови, что с большой вероятностью указывало на наличие хирургической причины кровотечения.

Таким образом, достоверных различий между группами в частоте возникновения послеоперационных кровотечений не отмечено.

Обсуждение результатов

Коагулопатии с активацией системы фибринолиза при операциях на сердце с использованием ИК встречаются почти у 30% больных, что может приводить к повышенной кровоточивости в постперфузионном периоде и развитию в дальнейшем различных осложнений послеоперационного периода [2, 9, 10]. Считается, что основными причинами нехирургического кровотечения при таких вмешательствах являются нарушения в системе гемостаза в результате контакта крови с контуром аппарата ИК. Это и нарушения тромбоцитарного звена гемостаза (34%), и нарушения плазменного звена гемостаза (21%), и активация фибринолиза (29%), сочетанные нарушения свертывающей системы крови (10%). На долю рикошетного эффекта гепарина и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, как причин повышенной кровоточивости, приходится 3 и 1% наблюдений.

Как следует из вышеизложенных причин коагулопатических нарушений, существенной причиной повышенной кровоточивости тканей является активация фибринолиза (29%), предрасполагающая к увеличению темпа кровопотери. Вот почему вопросы выбора оптимального антифибринолитика, обладающего хорошей эффективностью и в то же время наибольшей безопасностью, использование наилучших схем его введения остаются, безусловно, актуальными [4, 6, 19, 22].

Исключение в настоящее время из кардиохирургической практики антифибринолитика аprotинина в связи с его значительными побочными действиями (увеличение летальности, частоты развития аллергических реакций и почечной недостаточности) привело к тому, что на рынке подобных антифибринолитических средств, используемых в кардиохирургии, остаются лишь три препарата – аминокaproновая кислота (АКК), ТК и «Амбен» [11, 18, 21].

Если схемы введения АКК в настоящее время достаточно отработаны и безопасность ее применения подтверждена большим числом рандомизированных исследований [5, 8], то в современной литературе продолжают предлагаться различные схемы и дозы введения ТК, обсуждается достоверность полученных результатов ее влияния на снижение послеоперационной кровопотери и объемов гемотрансфузий у хирургических больных [9, 13, 25]. Применяют ТК в дозах от 10 до 100 и даже 150 мг/кг. Используют различные схемы введения: 1) только болюсно в начале кардиохирургической операции, 2) только в период ИК, 3) используют инфузию препарата в течение всего оперативного вмешательства.

Ряд авторов считают, что кровосберегающий эффект ТК не зависит от дозы препарата. Так, при сравнении эффективности двух доз ТК у больных с АКШ G. Armellini et al. (2004) выявили, что низкая (5 мг/кг) и высокая дозы (25 мг/кг) препарата в виде пролонгированной инфузии оказывали одинаковое влияние на величину кровопотери и потребность в гемотрансфузиях [4]. Такую же точку зрения подтверждает и работа K. Vacharaksa et al. [24]. Авторы вводили ТК по следующей схеме: после вводной анестезии и перед кожным разрезом всем больным внутривенно инфузирова­ли ТК из расчета 15 мг/кг массы тела. Одной группе больных повторное введение препарата в аналогичной дозе проводили после окончания ИК, другая группа в этот же период получала плацебо. Использование ТК снижало объемы отделяемого по дренажам и переливаемых компонентов крови независимо от одно- или двукратного введения препарата. Но все-таки наиболее распространенной является следующая схема: начальная доза ТК 10–20 мг/кг массы тела в виде 4 болюсных или пролонгированной инфузий.

В практике мы применяли сочетание нагрузочной дозы ТК (20-минутный болюс – 15 мг/кг) с инфузией (1 мг/кг) во время операции и введением (500 мг) в первичный объем заполнения аппарата ИК.

Одним из не столь распространенных способов использования ТК является местное ее применение в полость перикарда, что, по сообщению некоторых авторов [6], снижает риск возникновения побочных реакций (аллергия, почечная недостаточность) по сравнению с внутривенным введением. Другие исследователи не рекомендуют такую схему введения ТК, считая, что только местного антифибринолитического действия недостаточно [17].

В данной работе исследовали, в какой степени кровосберегающий эффект системного применения ТК усиливается ее местным использованием. Применили новую, комбинированную схему введения ТК (внутривенно и местно в виде орошения операционного поля) и выявили, что при данном способе использования ТК общая кровопотеря в послеоперационном периоде, объемы гемотрансфузий и СЗП были достоверно ниже, чем в группе больных только с системным применением. Аналогичные результаты были получены D. Baric et al. (2007), A. Abrishamei et al. (2009), V. A. Ferraris et al. (2011), в работах которых показано, что местное применение ТК снижает послеоперационную кровопотерю в течение 24 ч по дренажам в среднем на 250 мл (по сравнению с контрольной группой) [3, 6, 12].

Усиление гемостатического эффекта за счет местного применения ТК, на наш взгляд, очень важный результат, так как это, с одной стороны, показывает наличие и значение местного фибринолиза в повышенной кровоточивости тканей, а с другой – полезность методики локального использования препарата.

Известно, что фибринолиз – важнейший антитромботический механизм поддержания крови в жидком состоянии вне зоны кровотечения. Но при избыточной активации плазмينا может развиваться патологическое состояние – гиперфибринолиз. Причем это состояние возникает как вне зоны кровотечения, так и непосредственно в ране (местный гиперфибринолиз). Чем больше операционная рана, тем больше поступает в кровоток активаторов пламиногена из поврежденных тканей и эндотелия поврежденных сосудов и тем выше может быть активность фибринолиза (в том числе и местного). В этой связи профилактика и лечение гиперфибринолиза (и системного и местного) являются важнейшей задачей при борьбе с повышенной кровоточивостью тканей [15].

Рассуждая о значении дополнительного местного применения ТК, хочется отметить, что у пациентов группы ТК2 не было таких клинических ситуаций, когда после окончания наложения кожных швов члены операционной бригады раздумывали бы о том, переводить больного в ОРИТ или про­извести рестернотомию из-за того, что скорость поступления крови по дренажам не исключала наличия кровотечения. А вот в группе ТК1 таких случаев было два. Причем у этих пациентов после введения транексама через дренажи (и стерильный, и перикардальный) темп кровопотери снизился, и после наблюдения в течение 20–30 мин они были переведены в ОРИТ. В дальнейшем их послеоперационный период в отношении системы гемостаза протекал без особенностей.

Выводы

1. Кровосберегающий эффект системного применения ТК усиливается местным использованием

препарата при введении его в полость перикарда и за грудину.

2. Методика системного и местного применения ТК уменьшает объем периоперационной кровопотери в 1,5 раза и в 2,5 раза снижает потребность в

использовании донорских элементов крови в послеоперационном периоде.

3. Уменьшение периоперационной кровопотери вследствие местного применения ТК свидетельствует о наличии локального гиперфибринолиза.

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. Морозов Ю. А., Чарная М. А., Деметьева И. И. Система фибринолиза при операциях с искусственным кровообращением // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2005. – № 2. – С. 53–57.
2. Яворовский А. Г., Зюляева Л. П., Чарная М. А., Морозов Ю. А., Толстова И. А., Гладышева В. Г., Бунятян А. А. Эффективность и безопасность транексамовой и аминокапроновой кислоты при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 5. – С. 10–15.
3. Abrishamei A. et al. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery – a systemic review and meta-analysis // *Can. J. Anesth.* – 2009. – № 56. – P. 202–212.
4. Armellin G., Vinciguerra A., Bonato R., Pittarello D., Giron G. P. Tranexamic acid in primary CABG surgery: high vs low dose // *Minerva Anestesiol.* – 2004. – 70, № 3. – P. 97–107.
5. Aron K. V., Emery R. W. Decreased postoperative drainage with addition of epsilon-aminocaproic acid before cardiopulmonary bypass // *Ann. Thoracic Surgery.* – 1994. – Vol. 57, № 5. – P. 1108–1112.
6. Baric D., Biocina B., Unic D., Sutlic Z., Rudez I., Vrca V. B. Topical use of antifibrinolytic agents reduce postoperative bleeding: a double-blind, prospective, randomized study // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2007. – Vol. 31, № 3. – P. 666–671.
7. Boyle E. M., Verrier E. D., Spiess B. D. The procoagulant response to injury // *Ann. Thoracic Surgery.* – 1997. – № 64. – P. 16–23.
8. Brown J. R., Brikmeyer N. J. O., O'Connor G. T. Metaanalysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery // *Circulation.* – 2007. – № 115. – P. 2801–2813.
9. Casati V. Tranexamic acid in off-pump coronary surgery: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Ann. Thoracic Surgery.* – 2001. – Vol. 72, № 2. – P. 470–475.
10. Casati V. Tranexamic and administration after cardiac surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Anesthesiology.* – 2001. – Vol. 94, № 1. – P. 8–14.
11. Ferqusson D. A., Hebert P. C., Mazer C. D., Eremes S., MacAdams C., Murkin J. M. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, № 22. – P. 2319–2331.
12. Ferraris V. A., Brown J. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines // *Ann. Thorac Surg.* – 2011. – Vol. 91, № 13. – P. 944–982.
13. Henry D. A., Moxey A. J., Carless P. A. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogenic blood transfusion // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249650/#ft>
14. Lemaire R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2008. – Vol. 90-B, № 9. – P. 1128–1136.
15. Levrat A., Gros A., Rugery L. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients // *Brit. J. Anaesthesiology.* – 2008. – 100. – P. 289–295.
16. Maineri P., Covaia G., Realini M., Caccia G., Ucussich E., Luraschi M., Crosta A., Foresti B., Chiaranda M. Postoperative bleeding after coronary revascularizational. Comparison betwin tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid // *Minerva Cardiol.* – 2000. – Vol. 48, № 6. – P. 155–160.
17. Menkis A. H., Martin J., Cheng D. C. Drug. Devices, technologies, fnd techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic surgery // *Innjvations (Phila).* – 2012. – Vol. 7, № 34. – P. 229–241.
18. Miashita T., Kamibayashi T., Ohnishi Y. Preservation of collagen-induced whole blood platelet aggregation by tranexamic acid therapy in primary cardiac valve surgery // *Perfusion.* – 2000. – Vol. 15, № 36. – P. 507–513.
1. Morozov Yu.A., Charnaya M.A., Dementieva I.I. Fibrinolysis system in surgeries with cardiopulmonary bypass. *Problemy Gematologii i Perelivaniya Krovi*, 2005, no. 2, pp. 53-57. (In Russ.)
2. Yavorovskiy A.G., Zyulyaeva L.P., Charnaya M.A., Morozov Yu.A., Tolstova I.A., Gladysheva V.G., Bunyatyan A.A. Efficiency and safety of using tranexamic and aminocaproic acids in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2009, no. 5, pp. 10-15. (In Russ.)
3. Abrishamei A. et al. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery – a systemic review and meta-analysis. *Can. J. Anesth.*, 2009, no. 56, pp. 202-212.
4. Armellin G., Vinciguerra A., Bonato R., Pittarello D., Giron G.P. Tranexamic acid in primery CABG surgery: high vs low dose. *Minerva Anestesiol.*, 2004, 70, no. 3, pp. 97-107.
5. Aron K.V., Emery R.W. Decreased postoperative drainage with addition of epsilon-aminocaproic acid before cardiopulmonary bypass. *Ann. Thoracic Surgery*, 1994, vol. 57, no. 5, pp. 1108-1112.
6. Baric D., Biocina B., Unic D., Sutlic Z., Rudez I., Vrca V.B. Topical use of antifibrinolytic agents reduce postoperative bleeding: a double-blind, prospective, randomized study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2007, vol. 31, no. 3, pp. 666-671.
7. Boyle E.M., Verrier E.D., Spiess B.D. The procoagulant response to injury. *Ann. Thoracic Surgery*, 1997, no. 64, pp. 16-23.
8. Brown J.R., Brikmeyer N.J.O., O'Connor G.T. Metaanalysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation*, 2007, no. 115, pp. 2801-2813.
9. Casati V. Tranexamic acid in off-pump coronary surgery: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann. Thoracic Surgery*, 2001, vol. 72, no. 2, pp. 470-475.
10. Casati V. Tranexamic and administration after cardiac surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology*, 2001, vol. 94, no. 1, pp. 8-14.
11. Ferqusson D.A., Hebert P.C., Mazer C.D., Eremes S., MacAdams C., Murkin J.M. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 358, no. 22, pp. 2319-2331.
12. Ferraris V.A., Brown J. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann. Thorac Surg.*, 2011, vol. 91, no. 13, pp. 944-982.
13. Henry D.A., Moxey A.J., Carless P.A. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249650/#ft>
14. Lemaire R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2008, vol. 90-B, no. 9, pp. 1128-1136.
15. Levrat A., Gros A., Rugery L. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Brit. J. Anaesthesiology*, 2008, 100, pp. 289-295.
16. Maineri P., Covaia G., Realini M., Caccia G., Ucussich E., Luraschi M., Crosta A., Foresti B., Chiaranda M. Postoperative bleeding after coronary revascularizational. Comparison betwin tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid. *Minerva Cardiol.*, 2000, vol. 48, no. 6, pp. 155-160.
17. Menkis A.H., Martin J., Cheng D.C. Drug. Devices, technologies, fnd techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic surgery. *Innjvations (Phila)*, 2012, vol. 7, no. 34, pp. 229-241.
18. Miashita T., Kamibayashi T., Ohnishi Y. Preservation of collagen-induced whole blood platelet aggregation by tranexamic acid therapy in primary cardiac valve surgery. *Perfusion*, 2000, vol. 15, no. 36, pp. 507-513.

19. Ozier Y. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient // *Can. J. Anesth.* – 2006. – Vol. 53, № 6. – P. 21–29.
20. Ranuccio M. et al. The procoagulant response to injury // *Ann. Thoracic Surgery.* – 2013. – Vol. 96, № 2. – P. 478–485.
21. Sandeep C. Dosage of epsilon-aminocaproic acid to reduce postoperative blood loss // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2000. – № 8. – P. 15–18.
22. Sander M., Spies C. D., Martiny V. Mortality associated with administration of high dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: a retrospective analysis // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 148.
23. Spiess B. D. The contribution of fibrinolysis to bypass bleeding // *J. Cardiothor. Vasc. Anesthesia.* – 1991. – № 5. – P. 13–17.
24. Vacharaksa K., Prakanrattana U., Suksompong S., Chumparthong S. Tranexamic acid as a means of reducing the need for blood and blood component therapy in children undergoing open heart surgery for congenital cyanotic heart disease // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2002. – Vol. 85 (Suppl. 3). – P. 904–909.
25. Wong B. I. Syntetic antifibrinolytics anl aprotinin for cardiac surgery. – Philadelphia: Hanley & Belfus Inc., 2002. – 261. – 278 p.
19. Ozier Y. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient. *Can. J. Anesth.*, 2006, vol. 53, no. 6, pp. 21-29.
20. Ranuccio M. et al. The procoagulant response to injury. *Ann. Thoracic Surgery*, 2013, vol. 96, no. 2, pp. 478-485.
21. Sandeep C. Dosage of epsilon-aminocaproic acid to reduce postoperative blood loss. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.*, 2000, no. 8, pp. 15-18.
22. Sander M., Spies C.D., Martiny V. Mortality associated with administration of high dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: a retrospective analysis. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, no. 4, pp. 148.
23. Spiess B.D. The contribution of fibrinolysis to bypass bleeding. *J. Cardiothor. Vasc. Anesthesia*, 1991, no. 5, pp. 13-17.
24. Vacharaksa K., Prakanrattana U., Suksompong S., Chumparthong S. Tranexamic acid as a means of reducing the need for blood and blood component therapy in children undergoing open heart surgery for congenital cyanotic heart disease. *J. Med. Assoc. Thai.*, 2002, vol. 85, suppl. 3, pp. 904-909.
25. Wong B.I. Syntetic antifibrinolytics anl aprotinin for cardiac surgery. Philadelphia, Hanley & Belfus Inc., 2002, 261, 278 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Колбинцев Сергей Игоревич

врач анестезиолог-реаниматолог, аспирант.
E-mail: Kolbintzev.sergei@yandex.ru

Яворовский Андрей Георгиевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: yavor@bk.ru

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского»,
119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2.

Зюльева Татьяна Петровна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: zyulyaeva@mail.ru

Дымова Ольга Викторовна

кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией
клинической биохимии.
E-mail: dimovaolga@gmail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.

Sergey I. Kolbintsev

Anesthesiologist and Emergency Physician, Post Graduate Student.
E-mail: Kolbintzev.sergei@yandex.ru

Andrey G. Yavorovskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: yavor@bk.ru

B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center,
2, Abrikosovsky Lane, GSP-1, Moscow, 119991

Tatiana P. Zyulyaeva

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
E-mail: zyulyaeva@mail.ru

Olga V. Dumova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Clinical Biochemical Laboratory.
E-mail: dimovaolga@gmail.ru