

Использование транексамовой кислоты при операциях в условиях искусственного кровообращения

Мазур А.П., Гурин П.В., Бабич М.Н., Борисенко А.А.

ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН»

В статье описан опыт использования транексамовой кислоты во время операций с искусственным кровообращением. Доказана эффективность и безопасность ее использования в клинической практике, влияние на систему гемостаза и потребность в периперационной гемотрансфузии.

Ключевые слова: *транексамовая кислота, кровопотеря, искусственное кровообращение, гемотрансфузия.*

Одним из наиболее частых осложнений кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения (ИК) является чрезмерное кровотечение. Причинами этого процесса, вероятнее всего, является гиперфибринолиз как следствие использования ИК [1]. По данным зарубежных авторов, применение транексамовой кислоты с целью профилактики интра- и послеоперационного кровотечения показало свою эффективность. Это выразилось в уменьшении периперационной кровопотери и, как следствие, частоты осложнений и смерти, а также уменьшении трансфузии эритроцитарной массы [1–3]. Транексамовая кислота обратимо блокирует лизин-связывающие сайты в молекуле пламиногена и тем самым предотвращает его трансформацию в плазмин. Вследствие этого фибрин не разрушается и прочность тромба увеличивается. Однако до сих пор остается не выясненным вопрос оптимальной и безопасной дозы, а также режим использования (до начала хирургического вмешательства, базовое заполнение резервуара ИК).

Цель исследования – изучить влияние транексамовой кислоты на динамику интра- и послеоперационной кровопотери, оценить эффективность и безопасность ее использования.

Материалы и методы. С июля по декабрь 2014 года были проанализированы 44 истории болезни пациентов, которым выполнены различные хирургические вмешательства с использованием ИК. В данную группу вошли пациенты с изолированным поражением митрального и аортального клапанов, сочетанной ишемической болезнью сердца (ИБС) и поражением клапанного аппарата, аневризмой восходящего отдела грудной аорты. Критериями исключения пациентов из исследования были наличие аневризмы левого желудочка, скорость клубочковой фильтрации 50 мл/мин. и меньше, повторное кардиохирургическое вмешательство, острый коронарный синдром, печеночная дисфункция (АЛТ > 40 ЕД/л, АСТ > 40 ЕД/л), предоперационная коагулопатия, исходный уровень гемоглобина меньше 100 г/л. Было выбрано 30 историй болезни, удовлетворяющих данным критериям. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты, у которых интраоперационно и в послеоперационном периоде использовалась транексамовая кислота; 2-я группа – пациенты, которым анестезиологическое пособие проводилось по стандартной методике.

Все операции были проведены в условиях комбинированной анестезии севофлураном и пропофолом (на этапе ИК) с управляемым дыханием. Искусственную венти-

ляцію легких здійснювали в режимі нормовентиляції під контролем артеріального рСО₂. Для анальгезії використовувався фентаніл – 5 мкг/кг для індукції і 3–5 мкг/кг/год на етапі підтримання анестезії. Для досягнення міорелаксації використовувався рокуронія бромід: 0,6 мг/кг для виконання інтубації трахеї з наступним введенням дози 1 мг/кг після введення гепарина. Доза гепарина складала 300 ЕД/кг.

Всім пацієнтам рутинно проводився моніторинг артеріального тиску (АД) інвазивним методом, центрального венозного тиску (ЦВД), електрокардіограми (ЕКГ) з аналізом сегмента ST в I, II і III стандартних і V₃ грудних відведеннях, пульсоксиметрія.

Лабораторний контроль включав в себе загальний аналіз крові (гемоглобін, гематокрит, кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів), біохімічний аналіз крові (загальний білок, глюкоза, креатинін, мочевина), визначення електролітного, кислотно-щелочного і газового складу крові, коагулограму з визначенням активованого частинного тромбопластинового часу (АЧТВ).

Результати і їх обговорення. Всім пацієнтам були виконані різні хірургічні втручання з ІК. Загальна характеристика пацієнтів, вошедших в дослідження, представлена в табл. 1.

Таблиця 1

Клінічні дані досліджуваних груп

Показатель	Група 1, n=15, M±SD	Група 2, n=15, M±SD	P
Возраст, годы	62±5,7	61,8±5,2	0,92
Сахарный диабет	3(20%)	3(20%)	
Длительность операции, мин.	311±62	278±41	0,097
Длительность ИК, мин.	188,5±25,5	173,6±20	0,086
Время пережатия аорты, мин.	124,3±12	121,3±14	0,53
СКФ, мл/мин.	79,3±12,1	80,5±10,6	0,77
EUROSCORE, %	2,94±1,05	2,50±1,44	0,34

Всім пацієнтам першої групи до початку хірургічного втручання була введена транексамова кислота в дозі 10 мг/кг внутрішньовенно (в/в) болюсно і налажена її неперервна в/в інфузія в дозі 1 мг/кг/год на протязі 10–12 годин, але не більше 2 г/сутки сумарної дози.

Волемічна підтримка в обох групах здійснювалася з допомогою кристаллоїдів (0,9% розчин хлориду натрію і розчин Рінгера), а також гелофузіна (як для базового заповнення резервуара ІК, так і внутрішньовенно).

ІК проводилося в режимі помірної гіпотермії (29–32 °С назофарингеальної температури) і об'ємною швидкістю перфузії 2,2–2,4 л/мін/м². Після закінчення основного етапу операції пацієнт согрівался до температури 37 °С, і після стабілізації гемодинаміки апарат ІК відключався. Гепарин нейтралізувався протамін сульфатом

(1,5 мг протамина на 100 ЕД введенного гепарина). После введения протамин сульфата проводился контроль АЧТВ.

Интраоперационный баланс жидкости достоверно не отличался между пациентами 1-й и 2-й группы (2578±560 мл и 2663±947 мл соответственно).

Интраоперационная кровопотеря была достоверно ниже у пациентов 1-й группы (731±69 мл и 853±78мл соответственно). Также достоверно ниже оказалось количество экссудата за первые 4 часа (151±32 мл и 260±55 мл), 12 часов (210±37 мл и 343±74 мл), 24 часа (270±51 мл и 459±112 мл) и суммарное количество экссудата за время нахождения дренажей (404±74 мл и 791±155 мл). Гематологический профиль пациентов представлен в табл. 3.

Приведенные выше данные позволили снизить потребность в гемотрансфузии у пациентов с использованием транексамовой кислоты (442±178 мл и 653±179 мл эритроцитарной массы соответственно). В обеих группах отмена как антитромбоцитарных препаратов, так и антикоагулянтов происходила более чем за 10 суток до операции.

Длительность пребывания пациентов в стационаре после операции была достоверно ниже у пациентов первой группы: 8,6±1,6 сут. и 10,3±2,1 сут.

Полученные нами данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты клинического исследования

Показатель	Группа 1; n=15; M±SD	Группа 2; n=15; M±SD	p
Интраоперационный баланс жидкости, мл	2578±560	2663±947	0,76
Интраоперационная кровопотеря, мл	731±69	853±78	0,0001
Количество экссудата за 4 часа, мл	151±32	260±55	<0,05
Количество экссудата за 12 часов, мл	210±37	343±74	<0,05
Количество экссудата за 24 часа, мл	270±51	459±112	<0,05
Суммарное количество экссудата, мл	404±74	791±155	<0,05

Необходимо отметить, что уровень гемоглобина у пациентов 1-й группы был достоверно выше на всех этапах исследования с момента окончания основного этапа операции.

Как видно из табл. 3, пациенты 1-й группы имели большее число тромбоцитов как на этапе окончания операции, так и в первые 48 часов после операции. Такой эффект транексамовой кислоты теоретически возможен, поскольку блокировкой молекул плазминогена и плазмина не разрушается фибрин, а, следовательно, продукты деградации фибрина не угнетают функцию тромбоцитов. Поэтому при использовании транексамовой кислоты, помимо антифибринолитического действия, мы получили и эффект защиты тромбоцитов.

Процесс гиперфибринолиза обусловлен повышенным высвобождением тканевого активатора плазминогена из эндотелия сосудов. Этот процесс начинается от разреза кожи и усугубляется при дальнейших хирургических манипуляциях. Поэтому назначение транексамовой кислоты после индукции анестезии и перед началом хирургического вмешательства видится нам наиболее оптимальным.

Гематологический профиль пациентов

Показатель	Группа 1; n=15; M±SD	Группа 2; n=15; M±SD	P
Гемоглобин, начало операции, г/л	120±10	123,6±9	0,3
Гемоглобин, конец операции, г/л	104±10,8	96±10,3	0,04
Гемоглобин, 12 часов п/о, г/л	114±13,1	102,5±9,2	0,009
Гемоглобин, 24 часа п/о, г/л	110,1±7,8	101,9±9,2	0,01
Гемоглобин, 48 часов п/о, г/л	108,7±7,4	99,8±9,4	0,007
Количество тромбоцитов, начало операции *10 ⁹ /л	228±24	225,6±23,1	0,78
Количество тромбоцитов, конец операции *10 ⁹ /л	165±34,3	123,6±26,6	0,0009
Количество тромбоцитов, 12 часов п/о *10 ⁹ /л	199±40,4	145,6±20,8	0,0001
Количество тромбоцитов, 24 часа п/о*10 ⁹ /л	177±24,4	153,7±23	0,01
Количество тромбоцитов, 48 часов п/о *10 ⁹ /л	176±22,4	149±22,2	0,02
Трансфузия эритроцитарной массы, мл	441±178	653,8±178	0,002
АЧТВ. конец операции, сек	29,2±3,1	29,1±2,7	1

Наиболее частое осложнение при использовании транексамовой кислоты в послеоперационном периоде – судороги. Однако, по данным зарубежных авторов, риск развития судорог возрастал при использовании транексамовой кислот и в суммарной дозе больше 100 мг/кг [4, 5]. По другим данным, при сравнении двух режимов использования транексамовой кислоты (в «большой» дозе – болюсное введение 30 мг/кг после индукции анестезии и добавление такой же дозы в резервуар ИК; в «малой» дозе – болюсное введение 15 мг/кг после системной гепаринизации и 1 мг/кг/час продленной инфузии до окончания операции) авторы не нашли преимуществ у пациентов «большой» дозы, что выражалось в отсутствии разницы в кровопотере и потребности в гемотрансфузии между группами [2].

Максимальная суточная доза транексамовой кислоты у пациентов 1-й группы составила 2 грамма, что не превышало 25 мг/кг.

Выводы

1. Применение транексамовой кислоты эффективно и безопасно при кардиохирургических вмешательствах с использованием ИК.
2. Использование транексамовой кислоты в изученном нами режиме позволило снизить как общую кровопотерю, так и потребность в гемотрансфузии эритроцитарной массы в периоперационном периоде.
3. Транексамовая кислота показала позитивное влияние на систему гемостаза, однако в первую очередь акцент необходимо делать на качественном хирургическом гемостазе.

Литература

1. Stéphanie Sigaut et al. Comparison of Two Doses of Tranexamic Acid in Adults Undergoing Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass // *Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 120, № 3.
2. Armellini G. et al. Tranexamic acid in primary CABG surgery: high vs low dose // *Minerva Anestesiologica*. – 2014. – Vol. 70, № 3.
3. Juan J. Jiménez et al. Safety and Effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: a randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2011. – Vol. 6. – P. 138.
4. Kalavrouziotis D. et al. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass // *Ann Thorac Surg*. – 2012. – Vol. 93. – P. 148–54.
5. Murkin J.M. et al. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients // *Anesth Analg*. – 2010. – Vol. 110. – P. 350–3.

Застосування транексамової кислоти при операціях в умовах штучного кровообігу

Мазур А.П., Гурін П.В., Бабіч М.М., Борисенко А.О.

У статті описано досвід використання транексамової кислоти під час операцій зі штучним кровообігом. Доведена ефективність і безпека її використання в клінічній практиці, вплив на систему гемостазу і потребу в періопераційній гемотрансфузії.

Ключеві слова: *транексамова кислота, крововтрата, штучний кровообіг, гемотрансфузія.*

Application of tranexamic acid in operations with cardiopulmonary bypass

Mazur A.P., Gurin P.V., Babich M.N., Borisenko A.A.

The article describes the experience of the use of tranexamic acid during surgery with cardiopulmonary bypass. Proved the efficacy and safety of its use in clinical practice, the effect on the hemostatic system and the need for perioperative blood transfusion.

Key words: *tranexamic acid, blood loss, cardiopulmonary bypass, blood transfusion.*