

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНЕКСАМОВОЇ КИСЛОТИ У ПАЦІЄНТІВ КАРДІОХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

В.О. Піонтковський, Я.О. Лещенко, Д.В. Грицай

*Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії
(Дніпропетровськ)*

На сучасному етапі розвитку кардіохірургії антифібринолітична терапія, що використовується під час операції, є її невід'ємною частиною. Антифібринолітична терапія використовується як інструмент керування системою коагуляції пацієнта з метою зниження кількості післяопераційних кровотеч. В нашому дослідженні ми порівнюємо два антифібринолітики – аprotинін та транексамову кислоту. При проведенні ретроспективного аналізу було встановлено, що транексамова кислота має таку ж ефективність, що і аprotинін, і є безпечним антифібринолітичним засобом у хворих кардіохірургічного профілю.

Ключові слова: *транексамова кислота, аprotинін, антифібринолітична терапія, реторакотомія.*

На сучасному етапі розвитку кардіохірургії антифібринолітична терапія, що використовується під час операції, є її невід'ємною частиною. Антифібринолітична терапія використовується як інструмент керування системою коагуляції пацієнта з метою зниження кількості післяопераційних кровотеч, а отже, зменшення реторакотомій ьз приводу кровотеч та кількості трансфузій препаратів крові, що, у свою чергу, приводить до більш раннього відновлення пацієнта та зниження вартості лікування пацієнта. І якщо ефективність антифібринолітичної терапії доведена Кохрановськими дослідженнями [1], то питання відносно препаратів, якими вона проводиться, лишається невирішеним і потребує подальшого дослідження. Аprotинін, що використовується багато років як препарат, що знижує кількість кровотеч у кардіохірургічних хворих, незважаючи на доведену ефективність, має низку негативних властивостей, таких, як збільшення летальності та збільшення частоти ниркової недостатності [2], при використанні у великих дозах, за що аprotинін був взятий під контроль Food and Drug Administration США. Транексамова кислота, специфічний інгібітор плазміну, також виконує кровозберігаючу функцію, хоча ефективність її порівняно з аprotиніном, доведена у значно меншій кількості досліджень [3]. Проведені дослідження, що порівнюють високі дози аprotиніну та високі дози транексамової кислоти [4], показали незначну перевагу аprotиніну.

Метою нашого дослідження є оцінка ефективності та безпеки застосування транексамової кислоти порівняно із застосуванням аprotиніну в середніх дозах у хворих при кардіохірургічних втручаннях.

Матеріали та методи. На базі Дніпропетровського обласного клінічного центру кардіології та кардіохірургії здійснено ретроспективний аналіз 40 хворих, яким проводились кардіохірургічні втручання з приводу недостатності, стенозу або комбінованої вади митрального або аортального клапана та ішемічної хвороби серця. Критеріями виключення були: кардіохірургічні операції в анамнезі, ургентні операції, застосування варфарину менш ніж за п'ять діб до операції, гемоглобін нижче 120 г/л до операції, креатинін крові вище 110 мкмоль/л до операції, пацієнти, що померли у стаціонарі. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від застосованого антифібринолітика. Пацієнти не відрізнялися за основними показниками (табл.1).

Основні показники пацієнтів порівнюваних груп

	Апротинін	Транексамова кислота
Вік, роки	54,3±13,2	54,4±14,3
Кількість пацієнтів у групі	20	20
Чоловіки/жінки	9/11	10/10
Шкала оцінки наркозного ризику за ASA	3 клас	3 клас
Операція:		
Аортокоронарне шунтування	4	5
Протезування мітрального клапана	8	7
Протезування аортального клапана	8	8
Час перфузії, хв.	116±15,3	117,6±14,4
Час перекриття аорти, хв.	76±10,3	73,2±9,4
Рівень креатиніну до операції мкмоль/л	94,4±8,8	91,1±17,3

Перша група отримувала по $1,5 \times 10^6$ КІУ апротиніну інтраопераційно до введення гепарину та $0,5 \times 10^6$ КІУ апротиніну після введення протаміну. Друга група отримувала інтраопераційно транексамову кислоту в дозі 15 мг/кг до введення гепарину та 15 мг/кг після введення протаміну. Анестезіологічне забезпечення проводилося за допомогою пропофолу, діазепаму та фентанілу в стандартних дозах, нервово-м'язова блокада забезпечувалася введенням піпекуронію броміду в стандартних дозах. Перфузія була представлена стандартною технікою, де використовувався мембранний оксигенатор, відкритий кардіотомічний резервуар та магістралі без покриття. Заповнення оксигенатора проводилось за такою схемою: манніт 15% 200 мл, гідрокарбонат натрію 4% 200 мл, колоїди 500 мл та кристалоїди 400мл. Швидкість перфузії становила $2,4 \text{ л/м}^2/\text{хв}$. Пацієнти охолоджувались до рівня 30–32 °С. Як кардіоплегічний розчин використовувався кустодіол. Практично вся кров під час перфузії збиралася з операційного поля в кардіотомічний резервуар та була повернута до пацієнта. Нефракціонований гепарин вводився за схемою 3 мг/кг внутрішньовенно до перфузії та 7500 одиниць у резервуар оксигенатора. Після припинення перфузії гепарин інактивувався введенням внутрішньовенно протаміну сульфат у дозі 7,5 мг/кг. Трансфузія еритроцитарної маси використовувалась у разі зниження гемоглобіну крові нижче 90 г/л після операції або нижче 70 г/л під час перфузії. Після операції пацієнти переводились до відділення інтенсивної терапії, де продовжувалась штучна вентиляція легень до відновлення свідомості та стабілізації показників оксигенації, гемодинаміки. Показанням для повторної операції з приводу кровотечі є геморагічні виділення по дренажах більше 1,5 мл/кг/год упродовж кількох годин спостереження.

Ефективність застосування транексамової кислоти оцінювалось за кількістю виділень по дренажах за час їх функціонування, а також шляхом порівняння кількості перелитої еритроцитарної маси, кількості реторакотомій, а також середньої кількості діб перебування у відділенні інтенсивної терапії після операції у двох порівнюваних групах. Безпека транексамоової кислоти порівняно з апротиніном оцінювалася за показниками креатиніну крові, що опосередковано відображає ниркову функцію.

Оцінку достовірності показників, що порівнюються у групах та між ними, проводили за допомогою t-критерію Стюдента.

Результати. В результаті проведеного нами дослідження були отримані такі показники ефективності транексамової кислоти порівняно з апротиніном, що наведені в табл. 2.

Показники ефективності транексамової кислоти та апротиніну*

	Апротинін	Транексамова кислота
Виділення по дренажах, мл/кг	11,95±8,1	8,2±4,1
Кількість діб у відділенні інтенсивної терапії	6,65±2,58	5,35±1,50
Кількість перелитої еритроцитарної маси, мл	6545	2080
Повторні операції з приводу кровотеч	5%	Не було

* **Зауваження рецензента.** Згідно з наведеними результатами вірогідність відмінностей не простежується. Можна лише стверджувати про тенденції та приблизно однакову ефективність препаратів, що порівнюються при обстеженні.

При порівнянні кількості виділень по дренажах при використанні двох різних антифібринолітичних засобів, таких, як апротинін та транексамова кислота, було встановлено, що при використанні транексамової кислоти у наведених дозах кількість виділень по дренажах не відрізнялась достовірно, хоча і була дещо меншою у групі транексамової кислоти. Незважаючи на це, кількість трансфузій еритроцитарної маси зменшилася практично втричі – з 327 мл/людину до 104 мл/людину у групі транексамової кислоти, що не зовсім погоджується зі зменшенням виділень по дренажах. Тривалість перебування у відділенні реанімації достовірно теж не відрізняється між групами. Щодо порівняння кількості реторакотомій із приводу кровотечі, у групі транексамової кислоти повторних операцій не було, а у групі апротиніну – одна повторна операція з приводу кровотечі, показник не достовірний.

Для оцінки безпеки транексамової кислоти порівняно з апротиніном порівнювали рівень креатиніну до операції, на 1 та 3 добу після операції. Пошкодження нирок при кардіохірургічних операціях зумовлене не тільки використанням наведених препаратів, а перш за все проведенням перфузії, рівень ушкодження нирок насамперед залежить від тривалості перфузії. Тому для оцінки рівня креатиніну пацієнти можуть бути порівняні за часом штучного кровообігу та часом перекриття аорти (табл. 1). Результати наведені у табл. 3.

З наведеного графіку ми бачимо, що до операції рівень креатиніну в порівнюваних групах не відрізняється. Після першої доби післяопераційного періоду відзначається збільшення рівня креатиніну у двох групах, хоча у групі транексамової кислоти збільшення не перевищило норму. На третю добу післяопераційного періоду рівень креатиніну у групі транексамової кислоти не перевищує норму, в той час як у групі апротиніну норма незначно перевищена, відмінності достовірні коли $p < 0,05$ між групами.

Відносно рівня креатиніну не можна з певністю стверджувати про більшу безпеку того чи іншого антифібринолітику, тому що кількість трансфузій у групі апротиніну в 3 рази більша. Можливо, саме тому отримано достовірні відмінності в рівні креатиніну крові на третю добу післяопераційного періоду. Також лишаються нез'ясованими причини невідповідності зниження об'єму перелитої еритроцитарної маси в 3 рази, при недостовірному зниженні виділень по дренажах на 31,3%. Можливо, для повного аналізу необхідне вивчення післяопераційного рівня гемоглобіну, що не є метою нашого дослідження.

Висновки. При порівнянні ефективності та безпеки транексамової кислоти і апротиніну нами встановлено:

- ефективність транексамової кислоти майже не відрізняється від ефективності середніх доз апротиніну, при порівнянні кількості виділень по дренажах, кількості діб перебування в реанімації та кількості реторакотомій із приводу кровотеч ці показники у групах достовірно не відрізняються;

Динаміка показників креатиніну крові в обох групах

	Транексамова кислота	Апротинін
До операції, мкмоль/л	91,1±17,3	94,4±8,8
Перша доба після операції, мкмоль/л	102,7±20,1	116,6±24,0**
Третя доба після операції, мкмоль/л	91,3±9,4	118,2±29,9***

* – відмінності достовірні між групами, $p < 0,05$, ** – відмінності достовірні в межах групи апротиніну порівняно з показниками до операції, $p < 0,05$,

- у групі транексамової кислоти об'єм трансфузій еритроцитарної маси зменшився в 3 рази, ймовірно тому, що кількість виділень по дренажам у групі транексамової кислоти не достовірно, але є меншою ніж у групі апротиніну;
- використання транексамової кислоти є безпечним у хворих кардіохірургічного профілю;
- використання транексамової кислоти є більш економічно вигідним порівняно з апротиніном.

Література

1. Henry D.A. et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2001(1). – CD001886.
2. Henry D.A. et al. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis *CMAJ.* – 2009. – January 20. – Vol. 180 (2). – P. 183–193.
3. Dunn C.J.; Goa K.L. Tranexamic Acid: A Review of its Use in Surgery and Other Indications // *Drugs.* – 1999. – Vol. 57 (6). – P. 1005–1032.
4. Dietrich W. et al. Tranexamic Acid and Aprotinin in Primary Cardiac Operations: An Analysis of 220 Cardiac Surgical Patients Treated with Tranexamic Acid or Aprotinin // *Anesth Analg* November. – 2008. – Vol. 107. – P. 1469–1478.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В.А. Пионтковский, Я.А. Лещенко, Д.В. Грицай

На современном этапе развития кардиохирургии антифибринолитическая терапия, используемая периоперационно, является ее неотъемлемой частью. Антифибринолитическая терапия используется как инструмент управления системой коагуляции пациента с целью снижения количества послеоперационных кровотечений. В нашем исследовании мы сравниваем два антифибринолитических препарата – апротинин и транексамовую кислоту. При проведении ретроспективного анализа мы установили, что транексамовая кислота обладает сравнимой с апротинином эффективностью и является безопасным антифибринолитическим средством.

Ключевые слова: *транексамовая кислота, апротинин, антифибринолитическая терапия, реторакотомия.*

EFFICACY AND SAFETY OF TRANEKSAMIC ACID IN CARDIAC SURGERY PATIENTS

V.A. Piontkovsky, Y.O. Leshchenko, D.V. Gritsay

In our time, we can't see cardiac surgery without the antifibrinolytic therapy. In our study we compare two antifibrinolytic drugs, such as Aprotinin and Tranexamic acid. As a result there are no reliable differences in postoperative bleeding, rethoracotomy for bleeding, length of stay in ICU between Aprotinin and Tranexamic acid. In addition Tranexamic acid is safe drug for use in cardiac surgery patient.

Key words: *Tranexamic acid, Aprotinin, antifibrinolytic therapy, rethoracotomy.*