DOI: 10.48612/cgma/dznu-4e2g-zgtd

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

С.В. Крылов[1, 2*], И.Н. Пасечник[2], А.К. Орлецкий[1], А.Д. Герасенкова[1], С.С. Гужев[1, 2], А.И. Бернакевич[1]

[1] ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения РФ, Москва

[2] ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

EFFICIENCY AND SAFETY OF TRANEXAMIC ACID IN HIP JOINT REPLACEMENT

S.V. Krylov[1, 2*], I.N. Pasechnik[2], A.K. Orletsky[1], A.D. Gerasenkova[1], S.S. Guzhev[1, 2], A.I. Bernakevich[1]

[1] Priorov Central State Institute of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia

[2] Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

* **E-mail:** doc087@inbox.ru

Аннотация

Введение. Кровопотеря и потребность в переливании крови являются актуальной проблемой в травматологии и ортопедии, в частности при эндопротезировании тазобедренного сустава. Транексамовая кислота – современный фармакологический препарат, способный влиять на периоперационную кровопотерю. **Цель исследования** – оценка эффективности и безопасности внутривенного использования транексамовой кислоты в периоперационном периоде при эндопротезировании тазобедренного сустава. **Материалы и методы.** В одноцентровое проспективное рандомизированное исследование было включено 108 пациентов, которым выполняли первичное эндопротезирование тазобедренного сустава по поводу коксартроза. Пациенты были рандомизированы в две клинические группы: первая группа (n = 54) – пациенты, которым выполняли инфузию транексамовой кислоты 1 г внутривенно за 20 минут до кожного разреза, вторая группа (n = 54) – пациенты, которые не получали инфузию транексамовой кислоты. В периоперационном периоде оценивали уровень гемоглобина (до операции, после операции, через 24–48 часов), интраоперационную кровопотерю, необходимость в проведении гемотрансфузии, возникновение побочных эффектов: тромбозов вен нижних конечностей и тромбоэмболических осложнений. **Результаты.** Уровень гемоглобина после операции и через 24 часа был выше у пациентов первой группы, чем у пациентов второй группы. Интраоперационная кровопотеря была достоверно ниже у пациентов первой группы в сравнении со второй группой. Осуществление гемотрансфузии потребовалось шести пациентам из второй группы. Достоверных различий по частоте тромбозов и тромбоэмболических осложнений между группами отмечено не было. **Заключение.** Периоперационное внутривенное введение транексамовой кислоты позволяет снизить интраоперационную кровопотерю, сохранить более высокий уровень гемоглобина и снизить частоту гемотрансфузии. Использование транексамовой кислоты не способствует увеличению частоты развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: транексамовая кислота, гемотрансфузия, эндопротезирование тазобедренного сустава.

Abstract

Introduction. Blood loss and blood transfusion is an actual problem in traumatology and orthopedics; in particular, in hip arthroplasty. Tranexamic acid is a modern pharmacological agent which can impact perioperative blood loss. **Purpose.** To evaluate the efficiency and safety of intravenous application of Tranexamic acid in the perioperative period in hip arthroplasty. **Materials and methods.** 108 patients who had the primary hip arthroplasty for coxarthrosis were included in a single-center, prospective, randomized trial. The randomized patients were divided into two clinical groups: in Group 1 (n = 54) patients were prescribed Tranexamic acid intravenously in dosage 1 gr for 20 minutes before skin incision; in Group 2 (n = 54) patients did not have any Tranexamic acid infusions. In the perioperative period, the following parameters were analyzed: hemoglobin levels (before surgery, after surgery, in 24–48 hours), intraoperative blood loss, blood transfusion, side effects (such as vein thrombosis in the lower extremity and thromboembolic complications). **Results.** Hemoglobin was higher in patients from Group 1 than in patients from Group 2 after surgery and in 24 hours. Intraoperative blood loss was significantly lower in Group 1 than in Group 2. Blood transfusion was made to 6 patients from Group 2. There were no significant difference in the rate of thrombosis and thromboembolic complications between the groups. **Conclusion.** Perioperative intravenous Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss, maintains higher hemoglobin levels and reduces the need for blood transfusion. Tranexamic acid does not increase the incidence of thrombotic and thromboembolic complications.

Key words: tranexamic acid, blood transfusion, hip arthroplasty.

Ссылка для цитирования: Крылов С.В., Пасечник И.Н., Орлецкий А.К., Герасенкова А.Д., Гужев С.С., Бернакевич А.И. Оценка эффективности и безопасности применения транексамовой кислоты при эндопротезировании тазобедренного сустава. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 4: 36–39.

Введение

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭТС) на сегодняшний день является наиболее эффективным методом хирургического лечения коксартроза. Выполнение этой операции позволяет вернуться человеку к обычным условиям труда и избежать инвалидизации. Обсуждаемый метод лечения можно отнести к социально значимым. Неудивительно, что ежегодно увеличивается количество выполняемых ЭТС [1].

С технической точки зрения, операция ЭТС достаточно хорошо разработана, однако, несмотря на это, периоперационный период может осложниться кровопотерей, которая влечет за собой увеличение частоты аллогенной трансфузии крови [2, 3].

Проведение гемотрансфузии связано с увеличением вероятности развития осложнений, в том числе инфекционных. Кроме того, затраты на заготовку, хранение, транспортировку и переливание крови могут привести к увеличению экономической нагрузки на систему здравоохранения [4, 5].

Методы периоперационного кровосбережения в хирургии направлены на уменьшение частоты использования компонентов крови с целью снижения необходимости и количества выполняемых гемотрансфузий и увеличения эпидемиологической защищенности пациента [5].

Разработано множество периоперационных стратегий кровосбережения, которые позволяют снизить общую кровопотерю и уменьшить необходимость в гемотрансфузии. К таким методам можно отнести управляемую гипотензию, аппаратную реинфузию крови, заготовку аутокрови [6, 7].

В арсенале клиницистов имеются фармакологические препараты, такие как фибрин, эритропоэтин, препараты железа и транексамовая кислота (ТК), основной задачей которых служит максимальное снижение использования компонентов крови [8].

Хирургическая травма, возникающая во время операции, приводит к активации плазминогена, вызывающего состояние гиперфибринолиза, что провоцирует усиление кровотечения в области хирургического вмешательства [9].

ТК представляет собой искусственное синтетическое производное аминокислоты лизина, которое конкурентно ингибирует как активацию плазминогена, так и непосредственную активность плазмина, снижая таким образом процесс фибринолиза и ретракцию тромба [10].

В большом количестве работ применение ТК продемонстрировало эффективность в снижении кровопотери и потребности в аллогенной трансфузии крови, в том числе и при ЭТС [7, 11–15]. Однако единого мнения среди практикующих специалистов по поводу применения ТК до сих пор нет вследствие возможности возникновения побочных эффектов в виде тромбозов вен нижних конечностей (ТВНК) и развития тромбоэмболий (ТЭО), что и в обычной ситуации является достаточно распространенным и серьезным осложнением в травматологии и ортопедии после эндопротезирования.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности внутривенного использования транексамовой кислоты в периоперационном периоде при эндопротезировании тазобедренного сустава.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое проспективное рандомизированное исследование у пациентов, которым планировалось первичное ЭТС с одной стороны. После одобрения проведения исследования локальным этическим комитетом в работу было включено 108 пациентов. Пациенты были случайным способом рандомизированы на две клинические группы: группа 1 (n = 54) – пациенты, которым выполняли инфузию ТК (транексамовая кислота, Россия) 1 г, разведенной в 100 мл физиологического раствора, внутривенно за 20 минут до кожного разреза, группа 2 (n = 54) – пациенты, которые не получали инфузию ТК. Критерии исключения: наличие в анамнезе инфарктов, инсультов; коагулопатия, почечная и/или печеночная недостаточность, ТВНК и ТЭО в анамнезе, лекарственная непереносимость ТК, а также пациенты, получающие антикоагулянтную терапию. Пациенты, которые не соответствовали критериям исключения, считались включенными в данное исследование.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту, полу, степени анестезиолого-операционного риска и времени оперативного вмешательства

Оцениваемая характеристика	Группа 1 (n = 54)	Группа 2 (n = 54)	p
Пол, муж./жен.	18/36	22/32	p > 0.05
Возраст	58 ± 15.4	63 ± 12.5	p > 0.05
МНОАР I/II/III	12/31/11	9/30/15	p > 0.05
Время операции, минуты	68 ± 17.1	74 ± 25.3	p > 0.05

На момент исследования различий по возрасту, полу, степени анестезиолого-операционного риска (МНОАР) и времени оперативного вмешательства не отмечено (табл. 1).

Все операции ЭТС выполнял один оперирующий хирург, имеющий достаточный практический опыт. Оперативные вмешательства были проведены в условиях спинномозговой анестезии. Во время операции осуществляли мониторинг основных параметров организма – контроль электрокардиографии; измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, насыщения крови кислородом, частоты дыхательных движений; термометрия. Периоперационная инфузионная терапия включала инфузию полиионных сбалансированных кристаллоидных препаратов из расчета 8–10 мл/кг. После операции пациенты транспортировались в палату пробуждения для динамического наблюдения, а затем переводились в профильное отделение. Антикоагулянтная терапия в послеоперационном периоде включала эластическую компрессию нижних конечностей и назначение 10 мг ривароксабана (Ксарелто, Bayer, Германия) на следующее утро после операции и далее каждый день в указанной дозировке до выписки из стационара с последующим приемом до двух месяцев после операции. Регистрацию уровня гемоглобина (Hb) осуществляли до операции, после операции, через 24 и 48 часов. На основании показателей уровня Hb делали вывод о необходимости проведения гемотрансфузии, отмечали общее количество пациентов, которым была проведена аллогенная гемотрансфузия. К прямым показаниям к проведению переливания крови относили снижение уровня Hb ниже 70 г/л у пациентов без наличия сопутствующей патологии и уровеня Hb ниже 80 г/л у пациентов с сопутствующей патологией. Также принимали во внимание субъективные жалобы на наличие слабости, головокружения, неспособности к передвижению, нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Интраоперационную кровопотерю оценивали по количеству крови в аспираторе на конец операции и количеству использованных салфеток. УЗИ вен нижних конечностей выполняли на следующий день после операции, на третьи и пятые сутки либо при наличии клинических данных за развитие тромбоза.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 8 (StatSoft Inc, США). Статистические различия между двумя группами оценивали с использованием критерия χ^2. Критерий Фишера использовали для анализа категориальных переменных, а U-критерий Манна – Уитни – для непрерывных переменных. Данные в работе представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Значение $p < 0.05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Показатели уровня Hb в периоперационном периоде представлены в табл. 2.

До операции уровень Hb в исследуемых группах не имел достоверных различий. При определении уровня Hb после операции и через 24 часа отмечены статистически значимые различия между пациентами групп 1 и 2, показатели были выше у пациентов группы 1 ($p < 0.05$). Показатели Hb через 48 часов после операции не имели достоверных различий ($p > 0.05$).

При анализе интраоперационной кровопотери был выявлен больший объем кровопотери у пациентов группы 2 в сравнении с пациентами группы 1: 316 ± 42.7 против 103 ± 31.4 мл ($p < 0.05$)

Гемотрансфузия потребовалась 6 (11,1%) пациентам группы 2, в то время как в группе 1 гемотрансфузий отмечено не было.

При динамическом контроле проходимости вен нижних конечностей на следующий день после операции данных за наличие ТВНК не зафиксировано ни у одного пациента групп 1 и 2. Схожая динамика отмечена и спустя три дня после операции. Однако на пятые сутки у 12 (22.2%) пациентов группы 1 и 15 (27.8%) пациентов группы 2 были выявлены тромбозы мышечных вен нижних конечностей без признаков флотации. ТЭО в послеоперационном периоде не были отмечены ни у одного пациента исследуемых групп.

Обсуждение

Операции по эндопротезированию тазобедренного сустава зачастую бывают связаны с большой кровопотерей, что требует коррекции возникающей послеоперационной анемии с помощью аллогенной гемотрансфузии крови, и частота гемотрансфузий при данном виде операций может варьироваться от 21 до 70% [2, 3, 16].

В исследовании OSTEO N. Rosencher и соавт. проведен анализ операции ЭТС в общей сложности у 2640 пациентов, в результате чего было продемонстрировано, что средняя кровопотеря при выполнении данного оперативного вмешательства составляет более 500 мл. Такую большую интраоперационную кровопотерю авторы связывают с анатомическими особенностями и кровоснабжением тазобедренного сустава, в котором существует большая сеть крупных сосудов и высокая вероятность их повреждения [16].

Несмотря на то что переливание крови является подчас жизнеспасающей процедурой, сама по себе гемотрансфузия может вызывать посттрансфузионные осложнения, риск передачи инфекций, а также развитие иммунных реакций [17].

Увеличение экономических затрат на заготовку, хранение, транспортировку и непосредственно проведение переливания крови также вызывает озабоченность в системе здравоохранения [5].

Из методов кровосбережения во время операции ЭТС, пожалуй, наиболее доступным является фармакологический вариант, который заключается в использовании ТК [13, 15].

Впервые ТК синтезирована в 1962 г. и способна оказывать антифибринолитическое действие вследствие обратимого ингибирования активности плазминогена и замедления процесса фибринолиза [10].

В литературе описаны различные способы введения данного препарата: внутрь, в виде инфильтрации, а также внутривенно. Именно внутривенное поступление ТК является наиболее эффективным и распространенным при ЭТС [18].

В работе L. Andersson и соавт. [19] было показано, что при внутривенной однократной инфузии ТК в дозировке 10 мг/кг самая высокая концентрация в плазме была отмечена через 1 час, при этом 30% препарата экскретировалось почками спустя 1 час, 55% – через 3 часа и 90% – через 24 часа после введения. В результате представленных данных сделан вывод, что при внутривенном введении ТК период полувыведения составляет в среднем 2 часа [20].

В нашем исследовании уровень интраоперационной кровопотери в группе пациентов, которым осуществлялась внутривенная инфузия ТК, был ниже, чем в контрольной группе. Как следствие меньшего объема кровопотери во время операции, были выявлены достоверные различия в динамике уровня Hb в послеоперационном периоде между группами при анализе показателей после операции и через 24 часа. У пациентов без использования ТК значение Hb было статистически ниже, чем у пациентов, которым назначали ТК. В этой связи 6 (11,1%) пациентам группы 2 потребовалась гемотрансфузия, в отличие от пациентов группы 1, где переливание крови не осуществлялось. Представленные данные нашей работы согласовываются с ранее проведенными исследованиями.

В систематическом обзоре и метаанализе M. Sukeik и соавт. [13] отражено, что внутривенное введение ТК может способствовать снижению уровня кровопотери при ЭТС до 20%.

В работе J.T. Moskal и соавт. [18] доказано, что периоперационное использование ТК эффективно в вопросе кровосбережения при ЭТС и дает возможность снизить кровопотерю, сохранить адекватный уровень Hb и таким образом уменьшить количество аллогенной гемотрансфузии.

Таблица 2

Показатели уровня Hb

	Группа 1 (n = 54)	Группа 2 (n = 54)	p
До операции, г/л	134 ± 10.4	138 ± 11.6	$p > 0.05$
После операции, г/л	122 ± 5.5	102 ± 5.8	$p < 0.05$
24 часа после операции, г/л	115 ± 7.4	91 ± 8,4	$p < 0.05$
48 часов после операции, г/л	109 ± 9.4	95 ± 5.2	$p > 0.05$

Одним из ограничений к использованию транексамовой кислоты являются результаты некоторых исследований, которые демонстрируют противоречивые данные по безопасности применения ТК. Из наиболее частых осложнений, которые могут возникнуть, описывают аллергию на лекарственный препарат, возникновение ТВНК и повышенный риск ТЭО, ограничение использование препарата у пациентов с органной дисфункцией [7, 21].

Развитие тромбозов и ТЭО на сегодняшний день остается актуальной проблемой в травматологи и ортопедии, в частности в эндопротезировании крупных суставов. Использование препаратов, которые могут прямым или косвенным способом влиять на систему гемостаза, должно быть обоснованным и безопасным для пациента и не нести в себе риски развития опасных осложнений. В нашем исследовании наличие тромбозов на первые и третьи сутки после операции не выявлено ни у одного пациента. С учетом ранее приведенных данных по периоду полувыведения ТК, можно с уверенностью сказать, что ее использование во время операции не повлияло на повышение риска и частоты развития ТВНК в раннем послеоперационном периоде. Выявление тромбоза и место его возникновения (мышечные вены голени) на пятые сутки, вероятнее всего, связаны не с интраоперационным использованием ТК, а с низкой двигательной активностью пациентов, поскольку ни у одного пациента не было отмечено случаев тромбоза в системе глубоких вен нижних конечностей и эпизодов ТЭО. Полученные нами данные изучения возникновения ТВНК и ТЭО сопоставимы с результатами работ, в которых отмечено, что применение ТК не увеличивает частоту развития тромбозов и ТЭО при ЭТС [13, 18, 22].

Заключение

Периоперационное кровосбережение является важным компонентом оптимизации лечения больных, оперированных на крупных суставах. Количество операций ЭТС ежегодно увеличивается и может сопровождаться значительной кровопотерей. Применение ТК является наиболее эффективным фармакологическим способом снижения интраоперационной кровопотери. Проведенное нами исследование показало, что внутривенное введение ТК способствует снижению кровопотери, сохранению оптимальных показателей уровня Hb, снижению частоты гемотрансфузий. В то же время продемонстрирована безопасность в вопросе развития ТВНК и ТЭО после операции. Безусловно, применение ТК у пациентов высокого риска требует дальнейшего исследования.

Литература

1. Singh J.A. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review // Open Orthop J. – 2011. – V. 5. – P. 80.
2. Pedersen A.B. et al. Allogeneic blood transfusion and prognosis following total hip replacement: a population-based follow up study // BMC Musculoskelet Disord. – 2009. – V. 10. – № 1. – P. 1–12.
3. Carling M.S. et al. Transfusions and blood loss in total hip and knee arthroplasty: a prospective observational study // J Orthop Surg Res. – 2015. – V. 10. – № 1. – P. 1–7.
4. Saleh A. et al. Allogenic blood transfusion following total hip arthroplasty: results from the nationwide inpatient sample, 2000 to 2009 // J Bone Joint Surg Am. – 2014. – V. 96. – № 18. – P. e155.
5. Guerra R. et al. Patient blood management in Italy // Blood Transfus. – 2016. – V. 14. – № 1. – P. 1.
6. Sturdee S.W. et al. Decreasing the blood transfusion rate in elective hip replacement surgery using an autologous drainage system // Ann Royal Coll Surg Engl. – 2007. – V. 89. – № 2. – P. 136–139.
7. Imai N. et al. Tranexamic acid for reduction of blood loss during total hip arthroplasty // J Arthroplasty. – 2012. – V. 27. – № 10. – P. 1838–1843.
8. Schulman S. Pharmacologic tools to reduce bleeding in surgery // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2012. – V. 2012. – № 1. – P. 517–521.
9. Hunt B.J. et al. Hyperfibrinolysis // J Clin Pathol. – 1996. – V. 49. – № 12. – P. 958.
10. Dunn C.J. et al. Tranexamic acid // Drugs. – 1999. – V. 57. – № 6. – P. 1005–1032.
11. Hourlier H. et al. Tranexamic acid use and risk of thrombosis in regular users of antithrombotics undergoing primary total knee arthroplasty: a prospective cohort study // Blood Transfus. – 2018. – V. 16. – № 1. – P. 44.
12. Suh D.W. et al. Intravenous iron supplementation with intra-articular administration of tranexamic acid reduces the rate of allogeneic transfusions after simultaneous bilateral total knee arthroplasty // Blood Transfus. – 2017. – V. 15. – № 6. – P. 506.
13. Sukeik M. et al. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement // J Bone Joint Surg Br. – 2011. – V. 93. – № 1. – P. 39–46.
14. Zhou X. et al. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials // Arch Orthop Trauma Surg. – 2013. – V. 133. – № 7. – P. 1017–1027.
15. Kim C. et al. Tranexamic acid for the prevention and management of orthopedic surgical hemorrhage: current evidence // J Blood Med. – 2015. – V. 6. – P. 239.
16. Rosencher N. et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe // Transfusion. – 2003. – V. 43. – № 4. – P. 459–469.
17. Blajchman M.A. Immunomodulation and blood transfusion // Am J Ther. – 2002. – V. 9. – № 5. – P. 389–395.
18. Moskal J.T. et al. Meta-analysis of intravenous tranexamic acid in primary total hip arthroplasty // Orthopedics. – 2016. – V. 39. – № 5. – P. e883–e892.
19. Andersson L. et al. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid // Scand J Haematol. – 1965. – V. 2. – № 3. – P. 230–247.
20. Eriksson O. et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers // Eur J Clin Pharmacol. – 1974. – V. 7. – № 5. – P. 375–380.
21. Tengborn L. et al. Tranexamic acid – an old drug still going strong and making a revival // Thromb Res. – 2015. – V. 135. – № 2. – P. 231–242.
22. Poeran J. et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety // BMJ. – 2014. – V. 349.