

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТРОМБОЗОВ И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ В ОРТОПЕДИИ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

С.В. Крылов^{1, 2*}, И.Н. Пасечник²¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

THE FREQUENCY OF THROMBOSIS AND THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS UNDER TRANEXAMIC ACID APPLICATION IN PATIENTS WITH LOWER LIMB JOINT ORTHOPEDICS

S.V. Krylov^{1, 2*}, I.N. Pasechnik²¹ Central Scientific-research Institute of Traumatology and Orthopedics named after N. N. Priorova (TSITO), Moscow, Russia² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: doc087@inbox.ru

Аннотация

За последнее время увеличилось количество публикаций, в которых доказана эффективность применения транексамовой кислоты (ТК) при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. Однако оптимальная дозировка и кратность назначения транексамовой кислоты до сих пор остаются дискуссионными. Это связано в первую очередь с опасениями развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в периоперационном периоде. **Цель исследования** – оценка частоты возникновения тромбозов и ТЭО при однократном или двукратном использовании ТК в периоперационном периоде у пациентов после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов. **Материалы и методы.** В одноцентровое проспективное рандомизированное исследование было включено 104 пациента, которым выполняли плановые ортопедические операции по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов. Пациенты были рандомизированы на две клинические группы: первая (n = 52) – пациенты, которым выполняли однократную инфузию ТК в операционной за 30 минут до кожного разреза, вторая (n = 52) – пациенты, которым выполняли две инфузии ТК (одна – в операционной за 30 минут до кожного разреза, вторая – через шесть часов после операции). В периоперационном периоде оценивали частоту развития тромбозов вен нижних конечностей и тромбоэмболических осложнений при помощи ультразвуковой доплерографии на первые, третьи и пятые сутки. Кроме того, регистрировали уровень гемоглобина до операции, в первые и третьи сутки, а также оценивали необходимость гемотрансфузии. **Результаты.** Частота развития тромбоза вен нижних конечностей в нашей работе составила 5.8%. У одного пациента первой группы был выявлен тромбоз подколенной вены, который не потребовал перевода в сосудистый стационар, были назначены лечебные дозы пероральных антикоагулянтов. Тромбоз мышечных вен был выявлен у пяти пациентов в обеих группах, что, вероятно, было связано с замедленной двигательной активностью после операции. Показатели гемоглобина на первые и третьи сутки были достоверно выше у пациентов с двукратным введением ТК. Гемотрансфузию не проводили ни одному пациенту. **Заключение.** Использование ТК у пациентов при выполнении ортопедических операций на суставах нижних конечностей не вызывает увеличение частоты развития тромбозов и ТЭО в периоперационном периоде. Применение двукратной инфузии ТК способствует сохранению высоких показателей уровня гемоглобина после операции.

Ключевые слова: транексамовая кислота, ускоренное восстановление, эндопротезирование суставов, тромбоз, тромбоэмболия.

Abstract

Recently, the number of publications proving the effectiveness of tranexamic acid (TA) in hip and knee arthroplasty has increased. However, the optimal dosage and frequency of tranexamic acid administration are still debatable. This is primarily due to concerns about the development of thrombosis and thromboembolic complications (TEC) in the perioperative period. **Purpose.** To assess the incidence of thrombosis and TEC after TA single or double administration in the perioperative period in patients after hip and knee replacement. **Materials and methods.** 104 patients who underwent elective orthopedic hip or knee arthroplasty were enrolled in a single-center prospective randomized trial. Patients were divided into two clinical groups: Group 1 (n = 52) – patients who received a single TA infusion in the operating room 30 minutes before the skin incision and Group 2 (n = 52) – patients who received two TA infusions (one in the operating room 30 minutes before the skin incision, the second one – in 6 hours after the surgery). In the perioperative period, the incidence of lower extremity vein thrombosis and thromboembolic complications was assessed using Doppler ultrasound on days 1, 3, and 5. In addition, hemoglobin levels before surgery and on days 1 and 3 as well as blood transfusion were recorded. **Results.** The incidence of lower extremity vein thrombosis in our study was 5.8%. In one patient from Group 1, thrombosis of the popliteal vein was detected which did not require transfer to a specialized vascular hospital, but therapeutic doses of oral anticoagulants were prescribed. Thrombosis of muscular veins was detected in 5 patients in both groups and was probably associated with slow motor activity after surgery. Hemoglobin levels were significantly higher in patients with double TC infusion on days 1 and 3. Blood transfusion was not required in any patient.

Conclusion. Tranexamic acid prescribed to patients before orthopedic surgeries on the joints of lower extremities does not increase the incidence of thrombosis and TEC in the perioperative period. Double TA infusion helps to maintain high hemoglobin levels after surgery.

Keywords: tranexamic acid, accelerated recovery, joint replacement, thrombosis, thromboembolism.

Ссылка для цитирования: Крылов С.В., Пасечник И.Н. Оценка частоты возникновения тромбозов и тромбоэмболических осложнений при использовании транексамовой кислоты в ортопедии суставов нижних конечностей. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2025; 3: 20–23.

Количество выполняемых операций по эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов ежегодно увеличивается. Именно хирургический метод лечения позволяет избавить пациента от выраженного болевого синдрома и улучшить качество жизни. Персонализированный и мультидисциплинарный подход к ведению пациентов, которым планируются ортопедические операции на тазобедренном или коленном суставах дает возможность снизить вероятность развития периоперационных осложнений и улучшить исход лечения.

Хирургическое вмешательство способствует активации плазминогена, вызывающего гиперфибринолиз, вследствие которого увеличивается общая кровопотеря в периоперационном периоде.

Транексамовая кислота (ТК) представляет собой синтетическое производное аминокислоты лизина, которое конкурентно ингибирует активацию плазминогена и способствует снижению активности плазмина. Эти факторы приводят к уменьшению фибринолиза и скорости ретракции тромба.

Возникновение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и, как следствие, увеличение вероятности тромбоэмболических осложнений (ТЭО) после операций по эндопротезированию тазобедренного (ЭТС) и коленного суставов (ЭКС) остаются серьезными проблемами. По разным данным, частота ТЭО варьирует от 0.9 до 28% при ЭТС и от 1.5 до 10% при ЭКС. Само по себе операционное вмешательство увеличивает риск тромбообразования и связанный с ним риск кардиальных осложнений на 1.9% после операции [1, 2].

Вероятность развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), особенно в течение 90 дней после операции ЭКС, может достигать 4% [3].

Недавние исследования продемонстрировали эффективность применения ТК в периоперационном периоде после ЭТС и ЭКС. Пациенты, у которых использовали ТК, продемонстрировали меньшую потребность в переливаниях крови и меньшее количество послеоперационных осложнений [4].

В работе, проведенной F.C. Kuo и соавт., с участием 930 пациентов было доказано, что у пациентов с назначением ТК в периоперационном периоде после ортопедических операций на суставах нижних конечностей наблюдалось снижение потребности в гемотрансфузии [5].

В другом исследовании был показан низкий уровень возникновения инфекционных осложнений у пациентов, получавших ТК. Следует также отметить, что наличие коагулопатии и ранее перенесенных кардиальных событий не способствовало увеличению риска развития осложнений при использовании ТК [6, 7].

В многочисленных работах авторы пытались определить наиболее эффективное количество и кратность назначения ТК. В одном из таких исследований было отмечено, что многократные дозы ТК были более эффективны в достижении контроля уровня гемоглобина и снижении частоты переливания крови у пациентов [8].

Небольшое количество исследований с доказательной базой в вопросе влияния кратности и дозировки ТК при ЭТС и ЭКС на вероятность развития тромбозов и ТЭО побудило нас к проведению данной работы.

Цель исследования – оценка частоты возникновения тромбозов и ТЭО при однократном или двукратном использовании ТК в периоперационном периоде у пациентов после ЭТС и ЭКС.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое рандомизированное исследование было включено 104 пациента, которым планировалось выполнение первичного ЭТС или ЭКС в плановом порядке. Работа выполнена в период с апреля по сентябрь 2024 г. на базе отделения анестезиологии-реанимации № 2 Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. Исследование было проведено в рамках диссертационной работы и одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты были рандомизированы на две клинические группы: первая (n=52) – пациенты, которым выполняли однократную инфузию ТК в операционной за 30 минут до кожного разреза, вторая (n=52) – пациенты, которым было выполнено две инфузии ТК (одна – в операционной за 30 минут до кожного разреза, вторая – через шесть часов после операции).

Критерии включения: наличие информированного согласия, отсутствие коагулопатии, отсутствие данных о ранее перенесенном тромбозе вен нижних конечностей и ТЭЛА, отсутствие противопоказаний к регионарной анестезии.

Критерии исключения: отказ пациента, прием антикоагулянтов на момент проведения работы, перенесенный инфаркт или инсульт в анамнезе, анемия (гемоглобин менее 120 г/л), наличие когнитивных изменений, неспособность к сотрудничеству во время проведения исследования.

На момент включения пациентов в исследование достоверных различий по полу, возрасту, антропометрическим данным и характеру выполняемого оперативного вмешательства не было.

Рандомизацию проводили случайным образом. Так, первый участвующий в исследовании пациент получал две дозы ТК, второй – одну дозу и далее, чередуя одну дозу и две дозы.

В процессе исследования строго придерживались официальной инструкции к используемому лекарственному препарату, соблюдая максимальные разовые и суточные дозировки, способ введения и противопоказания. Исходя из этого, всем пациентам однократно в операционной назначали ТК в дозировке 1 г на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение 15 минут. Пациентам с двукратным назначением выполняли повторную инфузию препарата в профильном отделении через шесть часов после операции с теми же дозировкой и способом введения.

В ведении пациентов при эндопротезировании использовали протокол ускоренного восстановления, который основывается на адекватном обезболивании в периоперационном периоде, профилактике кровопотери и ранней двигательной активности.

Всем пациентам выполняли операции в условиях регионарной анестезии (спинальная). В послеоперационном периоде применяли мультимодальную анальгезию, где основным компонентом являлась периферическая регионарная анальгезия (блокада под-

кожного нерва в приводящем канале, перикапсулярная блокада группы нервов), которую выполняли после окончания операции всем пациентам. Попытку вертикализации предпринимали через шесть часов после операции в сопровождении медицинского персонала при помощи ходунков.

Согласно протоколу антикоагулянтной профилактики, принятой в клинике, все пациенты получали пероральные антикоагулянты на следующий день после операции. Использовали ривароксабан в дозировке 10 мг один раз в день на протяжении всего периода стационарного лечения. В случае выявления тромбозов или развития ТЭО терапию антикоагулянтами корректировали в сторону назначения лечебных доз, либо пациента переводили на парентеральное введение других антикоагулянтов.

В послеоперационном периоде проводили мероприятия по выявлению наличия тромбов в системе глубоких и поверхностных вен нижних конечностей при помощи ультразвуковой доплерографии на первые, третьи, пятые сутки после операции. Исследование выполнял один специалист ультразвуковой диагностики с целью объективизации данных исследования. При выявлении наличия тромбоза оценивали его местонахождение, плотность, наличие или отсутствие флотации. Исходя из этих данных, определяли дальнейшую тактику ведения. В случае выявления флотации была возможность вызова сосудистого хирурга для решения вопроса о необходимости хирургической профилактики развития ТЭО. При возникновении ТЭЛА лечение осуществляли согласно принятым протоколам и рекомендациям.

Для оценки кровосберегающего эффекта применения ТК в исследовании мы проводили оценку уровня гемоглобина до операции, на первые и третьи сутки после операции.

Для статистического анализа полученных результатов использовали программное обеспечение Excel (2019) (Microsoft, США) и SPSS Statistic v.24 (IBM, США). Количественные параметры были представлены как средние значения и стандартное отклонение ($M \pm SD$), а качественные параметры были выражены как частоты или проценты. При анализе количественных данных с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Уровень значимости $p < 0.05$ являлся достоверным.

Результаты

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что применение ТК не увеличивает вероятность возникновения тромбозов и ТЭО как при однократном, так и при двукратном применении (табл. 1).

Частота развития тромбоза мышечных вен напрямую связана с двигательной активностью пациента в послеоперационном периоде. С учетом того факта, что данный тип тромбоза не несет жизнеугрожающих последствий, ограничений по режиму пациента и его активизации не было, профилактические дозировки антикоагулянтов были заменены на лечебные (ривароксабан 15 мг два раза в день).

У одной пациентки первой группы при ультразвуковом исследовании на третьи сутки был выявлен тромбоз подколенной вены без признаков флотации. С учетом данной картины и после консультации сосудистого хирурга были назначены лечебные дозировки ривароксабана (15 мг два раза в день) без необходимости хирургической профилактики ТЭО и перевода пациентки в профильный сосудистый стационар.

Частота развития тромбоза вен нижних конечностей составила 5.8%, однако случаев возникновения ТЭО зарегистрировано не было.

Показатели уровня гемоглобина в периоперационном периоде отражены в табл. 2.

Таблица 1

Частота развития тромбозов и ТЭО, абс. (%)

	Первая группа, n = 52	Вторая группа, n = 52
Тромбоз мышечных вен нижних конечностей, абс. (%)	3 (5.8)	2 (3.8)
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, абс. (%)	1 (1.9)	0 (0)
Тромбоэмболия легочной артерии, абс. (%)	0 (0)	0 (0)

Таблица 2

Показатели уровня гемоглобина

Гемоглобин	Первая группа, n = 52	Вторая группа, n = 52
До операции	124.4 ± 9.1	128.4 ± 8.9
Первые сутки после операции	104.1 ± 7.4	122.3 ± 7.4*
Третьи сутки после операции	101.2 ± 6.3	124.6 ± 8.5*

* $p < 0.05$.

До операции уровень гемоглобина не имел различий по группам. У пациентов второй группы на первые и третьи сутки показатели гемоглобина были выше, чем у пациентов первой группы ($p < 0.05$). Однако необходимости в гемотрансфузии не было ни у одного пациента ввиду отсутствия клинической картины анемии и отрицательного влияния ее на течение реабилитационного периода.

Обсуждение

Из методов кровосбережения во время ортопедических операций на суставах нижних конечностей наиболее эффективным и доступным является фармакологический вариант, который заключается в использовании ингибиторов фибринолиза, в частности ТК [9].

ТК, впервые синтезированная в 1962 г., способна оказывать антифибринолитическое действие за счет обратимого ингибирования активности плазминогена и замедления процесса фибринолиза [10].

В литературе описаны различные способы введения ТК: внутрь, в виде инфильтрации, а также внутривенно. Именно внутривенное поступление ТК является наиболее эффективным и распространенным при эндопротезировании суставов. Однако стоит особо подчеркнуть, что на территории Российской Федерации, согласно официальной инструкции, способ введения препарата может быть только пероральный или внутривенный.

Результаты проведенного нами исследования показали, что использование ТК в периоперационном периоде не привело к увеличению частоты развития тромбозов и ТЭО вне зависимости от кратности введения. В одном из исследований было продемонстрировано, что частота развития тромбозов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей может составлять до 6% [11]. В нашей работе частота возникновения тромбозов составила 5.8%, что сопоставимо с ранее опубликованными данными.

В ретроспективном исследовании J. Poeran и соавт., в которое было включено 870 000 пациентов, перенесших ЭТС или ЭКС в течение шести лет в 50 крупных ортопедических центрах, ТГВ наблюдался у 0.4% пациентов, которым назначали ТК, и у 0.5% пациентов, которым данный препарат не назначали [12].

Кроме того, большое количество работ доказывает, что применение ТК позволяет уменьшить кровопотерю и частоту переливания крови у пациентов при ортопедических операциях без

увеличения риска развития тромбозов и ТЭО [13–15], что было продемонстрировано и в нашем исследовании.

В систематическом обзоре и метаанализе М. Sukeik и соавт. [16] было отражено, что внутривенное назначение ТК позволяет уменьшить уровень кровопотери при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей до 20%. В работе J.T. Moskal и соавт. [17] отмечено, что использование ТК дает возможность снизить общую кровопотерю и сохранить адекватный уровень гемоглобина.

В нашем исследовании показатели гемоглобина на первые и третьи сутки после операции были достоверно выше у пациентов с двукратным применением ТК. Таким образом, двукратное использование ТК обладает более выраженным кровосберегающим эффектом в сравнении с однократным ее назначением. Схожие данные были получены в исследовании с участием 360 пациентов, где было доказано, что многократное использование ТК дает возможность поддерживать высокие показатели гемоглобина в послеоперационном периоде [8].

В исследовании A.G. Golz и соавт. с участием около 1500 пациентов, разделенных на две группы, как и в нашем исследовании, показано, что у пациентов, получающих двукратную дозировку ТК, снижается риск развития анемии, а значит, и частота гемотрансфузий в послеоперационном периоде [18].

Вопросы кровосбережения при ортопедических операциях являются одними из наиболее значимых для успешного результата лечения пациентов. Интраоперационная кровопотеря, и, как следствие, развитие анемии, замедляют процесс реабилитации и увеличивают вероятность развития осложнений. С учетом того факта, что ортопедические операции часто выполняются пожилым пациентам с сопутствующими соматическими заболеваниями, мультидисциплинарная работа операционной бригады должна в полной мере обеспечивать не только безопасность пациента на всех этапах лечения, но и уменьшение количества осложнений. В этой связи ускоренное восстановление и реабилитация являются наиболее оптимальными инструментами достижения положительного результата хирургической операции.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что использование ТК у пациентов при выполнении ортопедических операций на суставах нижних конечностей не вызывает увеличение частоты развития тромбозов и ТЭО в периоперационном периоде. Применение двукратной инфузии ТК способствует сохранению высоких показателей уровня гемоглобина после операции что может благоприятно влиять на активизацию пациентов и их реабилитационный потенциал.

Литература

1. Santana D.C. et al. An update on venous thromboembolism rates and prophylaxis in hip and knee arthroplasty in 2020 // *Medicina*. – 2020. – V. 56. – No 9. – P. 416. DOI: 10.3390/medicina56090416
2. Lewis S. et al. Venous thromboembolism prophylaxis strategies for people undergoing elective total hip replacement: a systematic review and network meta-analysis // *Value in Health*. – 2019. – V. 22. – No 8. – P. 953–969. DOI: 10.1016/j.jval.2019.02.013.
3. Wang C.J. et al. Deep vein thrombosis after total knee arthroplasty // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2000. – V. 99. – No 11. – P. 848–853.
4. Miranda I. et al. Use of topical tranexamic acid in primary total hip arthroplasty. Efficiency and safety. Our experience // *Revista Española de Cirugía Ortopédica*

5. y *Traumatología (English Edition)*. – 2020. – V. 64. – No 2. – P. 114–119. DOI: 10.1016/j.recote.2019.09.007.
5. Kuo F.C. et al. Intravenous tranexamic acid use in revision total joint arthroplasty: a meta-analysis // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2018. – P. 3163–3170. DOI: 10.2147/DDDT.S175407.
6. Yazdi H. et al. Tranexamic acid is associated with reduced periprosthetic joint infection after primary total joint arthroplasty // *The Journal of Arthroplasty*. – 2020. – V. 35. – No 3. – P. 840–844. DOI: 10.1016/j.arth.2019.10.029.
7. Stoicea N. et al. Tranexamic acid use during total hip arthroplasty: a single center retrospective analysis // *Medicine*. – 2018. – V. 97. – No 21. – P. e10720. DOI: 10.1097/MD.00000000000010720.
8. Wu X.D. et al. Efficacy of a three-day prolonged-course of multiple-dose versus a single-dose of tranexamic acid in total hip and knee arthroplasty // *Annals of Translational Medicine*. – 2020. – V. 8. – No 6. – P. 307. DOI: 10.21037/atm.2020.02.99.
9. Zhou X. et al. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials // *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. – 2013. – V. 133. – No 7. – P. 1017–1027. DOI: 10.1007/s00402-013-1761-2.
10. Dunn C.J. et al. Tranexamic acid // *Drugs*. – 1999. – V. 57. – No 6. – P. 1005–1032. DOI: 10.2165/00003495-199957060-00017.
11. Chung L.H. et al. Deep vein thrombosis after total knee arthroplasty in asian patients without prophylactic anticoagulation // *Orthopedics*. – 2011. – V. 34. – No 1. DOI: 10.3928/01477447-20101123-05.
12. 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. DOI: 10.1136/bmj.g4829.
13. Yang Z.G. et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis // *JBJS*. – 2012. – V. 94. – No 13. – P. 1153–1159. DOI: 10.2106/JBJS.K.00873.
14. Zeng Y. et al. Intravenous combined with topical administration of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a randomized controlled trial // *Orthopaedic Surgery*. – 2017. – V. 9. – No 2. – P. 174–179. DOI: 10.1111/os.12287.
15. Dahuja A. et al. A prospective study on role of tranexamic acid in reducing postoperative blood loss in total knee arthroplasty and its effect on coagulation profile // *The Journal of Arthroplasty*. – 2014. – V. 29. – No 4. – P. 733–735. DOI: 10.1016/j.arth.2013.09.002.
16. Sukeik M. et al. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement // *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*. – 2011. – V. 93. – No 1. – P. 39–46. DOI: 10.1302/0301-620X.93B1.24984.
17. Moskal J.T. et al. Meta-analysis of intravenous tranexamic acid in primary total hip arthroplasty // *Orthopedics*. – 2016. – V. 39. – No 5. – P. e883–e892. DOI: 10.3928/01477447-20160526-02.
18. Golz A.G. et al. One dose versus two doses of intravenous tranexamic acid in total joint arthroplasty // *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. – 2021. – V. 29. – No 11. – P. e555–e562. DOI: 10.5435/JAAOS-D-20-00658.