

И.Х. ХАПИЙ,
А.Ф. ЛОПАТИН,
Л.В. МАЛЮТИНА

Эффективность и безопасность применения препарата Транексам в хирургической клинике

Проблема обеспечения гемостаза и профилактика кровотечений в периоперационном периоде у пациентов, находящихся в критическом состоянии с системно-воспалительной реакцией (СВР), кровотечением нехирургического генеза остается актуальной и далеко не решенной в настоящее время. Данная патология сопровождается объемной кровопотерей, что требует применения дорогостоящих и инвазивных технологий кровосбережения, а также введения гемостатических препаратов разнонаправленного действия.

Использование кровезаменителей и препаратов крови сопряжено с высоким риском развития различных осложнений: инфицирование, аллергические реакции, синдром гомологичной крови, а также высокими экономическими затратами. В связи с чем, поиск альтернативных кровесберегающих технологий, обеспечивающих безопасность и надежность у широкой категории пациентов с хирургической патологией остается до сих пор нерешенной проблемой.

Гемостатический процесс начинается с травмы или разрыва сосуда в тканях, а заканчивается образованием тромбоцитарно-фибриновой сетки (гемостатическая пробка). Она служит механическим препятствием, предотвращающим дальнейшую кровопотерю, и очагом для восстановления тканей. Функция гемостатического механизма включает в себя взаимодействие между стенкой сосуда, тромбоцитами, коагуляционными белками крови и фибрино-

литической системой. Дисбаланс в одном из этих направлений может сопровождаться чрезмерным кровотечением, а в другом – образованием тромба (1).

В настоящее время известен ряд гемостатических препаратов, имеющих определенную нишу применения, в клинике хирургических болезней. На практике любой из применяемых препаратов имеет свои показания и противопоказания, что может ограничивать применение при различных нарушениях гемостаза.

1. Коагулянты прямого действия – губка гемостатическая, губка фибриновая, капрофер, тромбин, фибриноген.

2. Коагулянты непрямого действия – препараты витамина К (Менадион, Фитоменадион).

3. Ингибиторы фибринолиза синтетического происхождения: кислота аминокaproновая; парааминобензойная кислота; транексамовая кислота.

4. Ингибиторы фибринолиза животного происхождения: апротинин. Наиболее интересным и малоизученным в плане гемостатической, кровосберегающей технологии, является транексамовая кислота – антифибринолитическое средство, специфически ингибирующее активацию плазминогена и его превращение в плазмин, обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза (4).

По данным ряда авторов антифибринолитическая активность транексамовой кислоты в 10-100 раз превосходит ϵ -аминокaproновую

кислоту *in vitro* и в 10-26 раз – *in vivo* (7).

Впервые, антифибринолитическая активность транексамовой кислоты была обнаружена японским исследователем Okamoto и соавт. в 1962 г. (5).

По данным литературы одним из показаний к применению транексамовой кислоты в настоящее время является желудочно-кишечное кровотечение. Оно основывается на высокой локальной активности фибринолитических ферментов в верхней части желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Имеются убедительные статистические данные по снижению частоты повторных кровотечений и хирургических вмешательств, а также смертности при применении данного препарата (6). Сегодня имеются убедительные данные о применении транексамовой кислоты в периоперационном периоде при обширных хирургических вмешательствах на фоне СВР, что позволяет снизить уровень объема кровопотери, трансфузии препаратов крови и избежать развитие ряда побочных эффектов и инфицирования пациентов, а также снизить экономические затраты (2). Еще одна область применения препарата – это кардиохирургия, в том числе и коронарное шунтирование и протезирование клапанов сердца. Недавние публикации сообщают об успешном применении данного препарата при операциях на сердце. Помимо обычных преимуществ (сокращения объема кровопотери и уменьшения количества трансфузии компонентов крови) имеет место уменьшение частоты развития различных осложнений, рестерно-

томий, и повторных обследований после операций (3). Также необходимо отметить крайне важное значение антифибринолитических агентов при операциях на мочевыводящих путях и предстательной железе, что связано с высоким содержанием в моче почечного плазминоген-активирующего фактора и высокой фибринолитической активностью тканей предстательной железы. Эти два важных патогенетических звена дают очень высокий риск развития кровотечения при урологических операциях, что и наблюдается в реальной жизни.

Учитывая высокий риск кровотечения в периоперационном периоде после операций на крупных сосудах и сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК), у больных с патологией мочевого тракта, а также при кровотечениях нехирургического генеза, существует необходимость трансфузии большого количества компонентов крови, что может привести к нежелательным и побочным эффектам, продолжается поиск безопасных и эффективных методов кровесбережения.

В реанимационном отделении МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с июня 2008 г. на основании проведенного анализа литературы, опыта других клиник, начал применяться препарат транексамовой кислоты (Транексам, ООО «МИР-ФАРМ») в раннем послеоперационном периоде после операций на сердце и крупных сосудах в условиях ИК, у больных на фоне СВР и при кровотечениях нехирургического генеза из органов ЖКТ и грудной клетки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности и безопасности препарата Транексам в периоперационном периоде у больных с патологией сердца и крупных сосудов в условиях ИК, у пациентов с системной воспалительной реакцией и сепсисом в пери- и послеоперационном периоде, а также у пациентов с продолженным желудочно-кишечным кровотечением нехирургического генеза.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Сравнительная оценка кровесберегающего эффекта Транексама

на основании:

- объема послеоперационной кровопотери;
 - потребности в гемотрансфузии.
2. Определение влияния Транексама на показатели коагулограммы, тромбоэластограммы и маркеры фибринолиза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 70 пациентов (мужчины и небеременные / не кормящие женщины) в возрасте от 18 до 70 лет, контрольная группа составила 30 пациентов. Все больные в зависимости от основной патологии, вида и объема оперативного вмешательства были разделены на 3 группы, для каждой группы была разработана схема назначения препарата Транексам.

I группа представлена пациентами после операций на сердце и крупных сосудах в условиях ИК (ранний послеоперационный период) – 30 человек, средний возраст $53,24 \pm 8,94$ лет. Препарат вводился из расчета 20 мг/кг в/в, разовая доза, в течении 20-30 мин в 250 мл физиологического раствора каждые 8 часов. Проводился контроль объема кровотечения и показателей коагулограммы. Исследование проводилось в течение 12 часов после операции. Контрольная группа – 10 пациентов.

II группа представлена 20 пациентами после оперативных вмешательств и хирургических манипуляций на фоне СВР (сепсис, перитонит, панкреонекроз, кишечная непроходимость, медиастинит, абсцесс легкого и т.д.), средний возраст $48,9 \pm 4,65$ лет. Препарат вводился из расчета 20 мг/кг до операции. В раннем послеоперационном периоде и по показаниям 10-20 мг/кг, разовая доза, но не более 4 г в сутки, каждые 8 часов в течение 15-20 мин в 250 мл физиологического раствора. Исследование проводилось до полной остановки кровотечения и прекращения введения препарата. Контрольная группа – 10 пациентов.

III группа представлена 20 пациентами, препарат вводился на фоне активного кровотечения из ЖКТ, органов дыхания, по дренажам из брюшной полости, геморрагических

осложнений фибринолитической терапии, тромбоцитопении, лейкозов, тромбоцитопенической пурпуры, гемофилии, средний возраст $55,11 \pm 13,2$ лет. Разовая доза составляла 15-30 мг/кг в/в в виде инфузии в течении 20 мин, каждые 8 часов. Контрольная группа – 10 пациентов – оценивалась ретроспективно и была сопоставима по полу, возрасту и патологии. В контрольной группе с гемостатической целью вводился аprotинин или ϵ -аминокапроновая кислота.

На этапах исследования проводился мониторинг:

- объем кровотечения (дренажи, желудочный зонд);
- показания к трансфузии препаратов крови (уровень гемоглобина Hb и гематокрита Ht);
- объем переливаемых препаратов крови (реинфузия, эритроцитарная масса, свежемороженая плазма (СЗП);
- показатели коагулограммы (фибриноген, Д-димеры, протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное время (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), плазминоген).

Объем и характер инфузионной терапии во всех группах был однотипным: кристаллоидные и коллоидные растворы, альбумин, свежемороженая плазма. Трансфузия эритроцитарной массы проводилась при снижении гемоглобина ниже 85 г/л.

Эффективность Транексама оценивали по клиническим и лабораторным данным:

- первичный параметр эффективности – объем кровопотери и потребность в гемотрансфузии, фиксировали объем кровопотери по дренажам, потребность в трансфузии эритроцитарной массы и СЗП;
- вторичный параметр эффективности – определяли показатели гемоглобина, гематокрита и коагулограммы.

Статистическую обработку данных осуществляли методом вариационной статистики с определением средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). Для оценки количественных результатов использовали критерий Стьюдента.

Таблица 1. Показатели объема кровопотери, гемотрансфузии, Hb и Ht

Показатели	Группа Транексама	Контрольная группа
Кровопотеря, мл	433,33 ± 123,5	618,75 ± 153,5
Реинфузия, мл	245,46 ± 41,1	380,5 ± 64,9
Эритроцитарная масса, мл	295,72 ± 28,6	375 ± 76,4
СЗП, мл	484,7 ± 48,3	612,5 ± 102,4
Hb, г/л	102 ± 25,2	90 ± 21,7
Ht, %	29,1 ± 6,1	28,6 ± 5,3
Общий белок, г/л	53,6 ± 8,6	51,6 ± 7,4

Таблица 2. Показатели коагулограммы в I группе

Показатели	Группа Транексама	Контрольная группа
Протромбиновое время, с	18,6 ± 2,5	19,75 ± 5,02
МНО	1,95 ± 0,06	2,1 ± 0,04
АЧТВ, с	55,2 ± 7,9	67,87 ± 7,1
ПТИ, %	75,2 ± 4,2	66,8 ± 6,2
Фибриноген, г/л	2,39 ± 0,04	3,08 ± 0,1

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов в I группе составил $53,24 \pm 8,94$ лет, мужчин – 21, женщин – 9. При анализе кровопотери через 24 ч после операции было установлено, что в исследуемой группе достоверно был ниже объем кровопотери (отделяемое по дренажам) на 30%, объем реинфузии – на 36%, объем трансфузии донорской эритроцитарной массы и СЗП в исследуемой группе был на 21% меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Показатели гемоглобина, гематокрита и общего белка не имели достоверной разницы ($p > 0,05$) (таблица 1).

В группе применения Транексама имелись достоверные изменения по следующим показателям коагулограммы: протромбиновый индекс выше на 12%, уровень АЧТВ ниже на 19% и уровень фибриногена – на 22% ($p < 0,05$) (таблица 2). Учитывая патофизиологию гемостаза, уровень АЧТВ позволяет оценить внутренние

факторы свертывания крови, в том числе и XII фактор, участвующий во внутреннем пути активации свертывания крови, который после ряда реакций переходит в фактор XII а, работающий на уровне превращения плазминогена в плазмин (1). При кровоточивости с пролонгированным АЧТВ, можно думать об активации фибринолиза, как вторичном после лечения, или патологическом процессе.

Средний возраст пациентов во II группе составил $48,9 \pm 4,65$ лет, мужчин – 13, женщин – 7. Во II группе оценка эффективности проводилась в течение всего периода применения препарата. Показатели коагулограммы и объема кровотечения оценивались ежедневно в течение 72 ч.

В группе применения Транексама достоверно ниже объем кровопотери на 2 и 3 день на 36% и 56% соответственно, трансфузии эритроцитарной массы – на 50% и СЗП – на 17% на 2 день. На 3 день не было трансфузии препаратов крови ($p > 0,05$). Также у этой группы пациентов длительность трансфузионной терапии

составила в среднем 1,7 суток, тогда как в контрольной группе до 2,9 суток. Показатели гемоглобина, гематокрита и общего белка оставались практически одинаковыми в обеих исследуемых группах ($p > 0,05$).

Показатели коагулограммы имели следующую динамику изменений на этапах исследования: параметры АЧТВ и фибриногена имели достоверное уменьшение в группе применения Транексама на 3 день на 23% и 20% соответственно по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Уровень плазминогена достоверно увеличивался на 28% на 3 день, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), тогда, как низкий его уровень является специфическим тестом на фибринолиз. Показатели Д-димеров – еще одного теста на фибринолиз – в исследуемой группе также значительно снижались, что свидетельствует о положительном влиянии Транексама на данное звено гемостаза, и этот показатель достоверно ниже, чем в контрольной группе, на 2 и 3 день на 11% и 50% соответственно ($p < 0,05$) (таблица 4).

В III группе также проводилась оценка длительности применения, доза и кратность назначения, объем кровотечения и трансфузии препаратов крови, показатели коагулограммы. Средний возраст пациентов составил $55,11 \pm 13,2$ лет, мужчин – 10, женщин – 10. Исследования проводились ежедневно в течение времени применения препарата. Показанием к назначению препарата являлись кровотечение, уровень гемоглобина и гематокрита, потребность в трансфузии препаратов крови. Отменялся препарат по мере остановки кровотечения и нормализации показателей гемограммы и коагулограммы. Контрольная группа была оценена ретроспективно и была идентична по возрасту, полу и патологии. В группе применения

Таблица 3. Показатели объема кровопотери, гемотрансфузии, Hb и Ht (II группа)

Показатели	Группа Транексама			Контрольная группа		
	1 день	2 день	3 день	1 день	2 день	3 день
Кровопотеря, мл	575 ± 45,7	300 ± 42,1	100 ± 26,4	633,33 ± 47,9	470,4 ± 53,5	230,5 ± 31,2
Эритроцитарная масса, мл	500 ± 75,2	250 ± 36,7	0	593,75 ± 26,5	500 ± 64,7	250 ± 34,3
СЗП, мл	650 ± 53,8	500 ± 63,8	0	670 ± 85,8	600 ± 79,6	250 ± 37,8
Hb, г/л	90,2 ± 6,8	102,3 ± 9,5	104,8 ± 15,3	79,62 ± 21,7	80,2 ± 16,4	90,4 ± 20,1
Ht, %	24,2 ± 4,7	34 ± 2,9	34,8 ± 4,9	21,1 ± 7,5	24 ± 4,7	28,1 ± 2,6
Общий белок, г/л	50,5 ± 7,3	55 ± 5,3	55 ± 4,2	48,4 ± 6,2	51,9 ± 5,9	55 ± 4,3

ТРАНЕКСАМ

транексамовая кислота

**Новая технология
кровесбережения**



Регистрационный номер: ЛСР – 001709/07

ООО «Мир-Фарм», МО, Киевское шоссе,
Бизнес-центр «Румянцево», стр.1 А, офис 735А.
Тел/факс: (495) 984-28-40 / 41
E-mail: info@mirpharm.ru

www.mirpharm.ru



Таблица 4. Показатели коагулограммы в II группе

Показатели	Группа Транексама			Контрольная группа		
	1 день	2 день	3 день	1 день	2 день	3 день
Протромбиновое время, с	20 ± 3,7	20 ± 4,2	18 ± 4,8	23,75 ± 7,3	20,1 ± 4,1	19,8 ± 3,2
МНО	2,8 ± 0,04	2 ± 0,02	1,5 ± 0,05	2,96 ± 0,14	2,8 ± 0,22	1,9 ± 0,34
ПТИ, %	65 ± 4,9	70 ± 5,3	70 ± 3,8	55 ± 4,9	68 ± 5,4	70 ± 7,8
АЧТВ, с	73,5 ± 7,9	54,2 ± 8,4	38,15 ± 5,3	79,25 ± 8,4	59 ± 7,3	50 ± 4,6
Фибриноген, г/л	5,6 ± 0,07	4 ± 0,23	3,2 ± 0,31	5,8 ± 0,45	5,2 ± 0,32	4 ± 0,34
Д-димер, мкг/мл	2,2 ± 0,04	1,7 ± 0,03	1 ± 0,04	2,4 ± 0,05	1,9 ± 0,02	2 ± 0,03
Плазминоген, %	45 ± 4,8	61 ± 8,5	86 ± 5,9	40 ± 4,2	55 ± 5,1	62 ± 3,7

Таблица 5. Показатели объема кровопотери, гемотрансфузии, Hb и Ht (III группа)

Показатели	Группа Транексама			Контрольная группа		
	1 день	2 день	3 день	1 день	2 день	3 день
Кровопотеря, мл	695 ± 44,2	540 ± 54,3	195 ± 26,7	660 ± 33,6	618,2 ± 65,3	220,4 ± 25,7
Эритроцитарная масса, мл	570 ± 56,2	265 ± 41,1	0	600 ± 54,1	500 ± 46,3	234,4 ± 43,8
СЗП, мл	689 ± 67,3	526 ± 69,9	224 ± 41,4	790 ± 98,2	584 ± 79,2	250 ± 21,1
Hb, г/л	84,33 ± 21,1	95,3 ± 14,7	96,2 ± 24,3	79,6 ± 15,3	82,6 ± 17,4	90,4 ± 18,9
Ht, %	24,2 ± 2,6	26,5 ± 3,5	30,4 ± 5,9	22,58 ± 5,3	23,2 ± 2,1	22,9 ± 4,7
Общий белок, г/л	47,4 ± 7,3	50,2 ± 4,4	55,12 ± 5,4	48,2 ± 6,2	50,3 ± 3,8	50,28 ± 5,3

Таблица 6. Показатели коагулограммы в III группе

Показатели	Группа Транексама			Контрольная группа		
	1 день	2 день	3 день	1 день	2 день	3 день
Протромбиновое время, с	24,3 ± 4,3	22,2 ± 6,2	19,33 ± 6,3	25,2 ± 3,7	22,8 ± 4,7	18,8 ± 3,6
МНО	3,1 ± 0,32	2,9 ± 0,41	2,06 ± 0,35	3,2 ± 0,15	2,86 ± 0,22	2,2 ± 0,17
ПТИ, %	58 ± 4,6	72 ± 5,4	74,2 ± 6,4	65 ± 8,4	70 ± 5,3	72 ± 6,8
АЧТВ, с	68,8 ± 7,3	49,6 ± 3,7	45 ± 2,6	67,5 ± 5,3	62,2 ± 4,9	54,1 ± 3,2
Фибриноген, г/л	5,06 ± 0,32	3,8 ± 0,16	3 ± 0,31	6,22 ± 0,44	4,1 ± 0,47	3,4 ± 0,29
Д-димер, мкг/мл	2,3 ± 0,06	1,8 ± 0,04	1,1 ± 0,01	2,6 ± 0,03	2 ± 0,02	1,8 ± 0,04
Плазминоген, %	56,7 ± 4,8	62,4 ± 6,4	78,5 ± 7,8	52 ± 5,4	56,4 ± 4,8	58,2 ± 3,5

Транексама достоверно ниже объем кровопотери на 3 день на 12%, трансфузии эритроцитарной массы – на 47% и СЗП – на 10% на 2 день по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$). На 3 день не было трансфузии эритроцитарной массы. Показатели гемоглобина, гематокрита и общего белка оставались практически одинаковыми в обеих исследуемых группах ($p > 0,05$). В таблице 6 представлены показатели коагулограммы крови. В группе Транексама отмечалось на 3 день достоверное увеличение уровня плазминогена на 26%, достоверно уменьшились АЧТВ

на 17%, фибриноген – на 12% и уровень Д-димеров – на 39% по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Антифибринолитическая терапия препаратом Транексам достоверно уменьшает кровопотерю и сокращает потребность в препаратах донорской крови – эритроцитарной массы и СЗП.

2. Анализ показателей коагулограммы показал снижение выраженности патологического фибринолиза.

В заключении хочется сказать, что нами был определен наглядный

клинический эффект уменьшения послеоперационной кровопотери, трансфузии препаратов крови, изменения в показателях коагулограммы, в частности уровня плазминогена, Д-димеров, АЧТВ и фибриногена, характеризующие влияние транексамовой кислоты на течение патологического фибринолиза, имеющего место у всех исследуемых групп. Но необходимо проведение более полных и объективных методов исследования тромбозаграммы с целью глубокого понимания действия данного препарата на систему фибринолиза. 

Литература

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М: Медицина. 1980.
2. Giuffre G., Caputo G., Misso S. et al. Platelet-rich plasma treatment and hemostasis in patients with hemorrhagic risk // *Minerva Stomatol.* 2006. Vol. 55, № 11-12. P.599-609.
3. Hanif M., Nourie S. M., Dunning J. Does the use of topical tranexamic acid in cardiac surgery reduce the incidence of post-operative mediastinal bleeding? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2004. Vol. 3. № 4. P. 603-605.
4. Hoylaerst M., Lijnen H. R., Collen B. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid // *Biochim Biophys Acta.* 1981. P. 75-85
5. Okamoto S., Okamoto U. Amino-methylcyclohexane-carboxylic acid: AMCHA. A new potent inhibitor of the fibrinolysis // *Keio J Med.* 1962. P.105-115.
6. Tengborn L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders // *Treatment of Hemophilia.* 2007. № 42. P. 15.
7. Woodman R.C., Harker L. A. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass // *Blood.* 1990;76:1680-1697.