

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Накопия В.Б., Каземирский А.В., Преображенский П.М., Рябинин М.В.

ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: v.nakopiya@mail.ru

Цель: сравнить эффективность парентерального и комбинированного способов введения транексамовой кислоты в снижении кровопотери после тотального эндопротезирования коленного сустава. Проспективно были изучены данные о 105 пациентах, которым было выполнено первичное одностороннее эндопротезирование коленного сустава. Пациенты были разделены на две группы: первая группа – 65 человек, которым вводили препарат транексамовой кислоты за 30 минут до начала операции в дозе 15 мг/кг веса пациента, вторая группа – 40 человек, у которых было комбинированное применение препарата ингибитора фибринолиза, кроме парентерального введения по указанной выше схеме, также местно в конце операции после закрытия капсулы сустава вводили препарат транексамовой кислоты в дозе 1,5 г, разведенного в 30 мл физиологического раствора. При сравнении двух групп мы получили достоверное свидетельство в пользу комбинированного применения транексамовой кислоты как в объеме скрытой кровопотери ($p=0,001$), так и общей кровопотери ($p=0,003$), чем только при парентеральном введении. Максимальное снижение Hb отмечено в группе внутривенного введения транексамовой кислоты на 1-е сутки после операции ($106,5\pm 12,1$ г/л, $p=0,04$), а также на 4-е сутки ($96,3\pm 12,1$ г/л, $p=0,01$). Но разница к 6-м суткам между группами была незначительной. Исследование указывает, что транексамовая кислота может уменьшить кровопотерю без видимого увеличения частоты осложнений во время артропластики коленного сустава.

Ключевые слова: эндопротезирование коленного сустава, кровопотеря, частота переливания крови, транексамовая кислота, снижение риска

THE POSSIBILITIES OF USING TRANEXAMIC ACID FOR TOTAL KNEE REPLACEMENT

Nakopiya V.B., Kazemirskiy A.V., Preobrazhenskiy P.M., Ryabinin M.V.

RSRI of TO n.a. R.R. Vreden, St. Petersburg, e-mail: v.nakopiya@mail.ru

The purpose of the study was to compare parenteral and combined drug administrations of tranexamic acid (TXA) in terms of their efficacy of reducing blood loss after total knee arthroplasty (TKA). As a prospective study, a total of 105 patients who had undergone primary total arthroplasty were assigned into two groups on the basis of TXA usage, including a group of 65 patients (1 mg/kg TXA 30 min prior to the surgery), and a combined group of 40 patients (parenteral fibrinolysis inhibitor administration according to the above mentioned scheme combined with a local administration of 1.5 g TXA dissolved in 30 ml of physiological solution after the closure of knee capsule). The difference between parenteral and combined groups was significant. The volume of hidden blood loss and that of TBL in combined group were higher ($P=0.001$, $p=0.003$) than in parenteral group. The maximum Hb drop in parenteral group at 1 day after operation ($106,5\pm 12,1$ g/L, $p=0,04$) and 4 day after operation ($96,3\pm 12,1$ g/L, $p=0,01$). But the difference between groups at 6 day was not significant. The study indicates that TXA could reduce blood loss with no apparent increase in the incidence of complications during TKA.

Keywords: primary total knee arthroplasty, blood loss, transfusion rate, tranexamic acid, risk reduction

Тотальная артропластика коленного сустава продолжает оставаться динамически развивающимся направлением современной ортопедии [1]. Данная операция обеспечивает значительное снижение боли и улучшение качества жизни. При выполнении операции эндопротезирования коленного сустава есть риск возникновения больших кровопотерь уже после завершения оперативного вмешательства, зачастую большего объема, чем интраоперационная кровопотеря. Потеря крови после операции связана с травматичностью оперативного вмешательства, накоплением крови в полости сустава и имбибированием ею

околосуставных мягких тканей. Также стоит отметить, что риск периоперационного кровотечения остается одной из основных проблем после артропластики коленного сустава. Кровопотеря может варьировать в диапазоне от 800 до 1800 мл [2], что в дальнейшем способно потребовать переливания компонентов крови [3]. Переливание продуктов крови является достаточно тяжелой процедурой и связано со многими возможными рисками, такими как инфекция, острые системные реакции и даже смерть [4]. Переливание крови также увеличивает время реабилитации и продлевает срок пребывания в стационаре и стоимость лечения [5].

В рекомендациях Американской академии хирургов-ортопедов по хирургическому лечению остеоартрита коленного сустава указывалось, что существуют убедительные доказательства в поддержку лечения с помощью транексамовой кислоты для снижения послеоперационной кровопотери и уменьшения потребности в переливании компонентов аллогенной крови. Следовательно, можно сказать, что за последние десятилетия в ортопедической хирургии, особенно при артропластике коленного сустава, использование транексамовой кислоты для снижения кровопотери было предметом постоянного исследования [6].

После операции важной целью является достижение гемостаза, что в свою очередь приведет к более раннему восстановлению пациента и снижению времени нахождения его в стационаре [1]. Впервые в 1986 г. препарат транексамовой кислоты был введен пациенту с гемофилией для возможности выполнения экстракции зуба. Транексамовая кислота является синтетическим производным аминокислоты лизина, представляющим собой тип антифибринолитического агента, который ингибирует растворение фибринового сгустка, блокируя взаимодействие плазмينا с фибрином и связывание с плазминогеном. Как уже упоминалось выше, пероральный прием и парентеральное введение являются двумя основными путями поступления транексамовой кислоты в организм после операции артропластики коленного сустава. Помимо этих средств, местное применение транексамовой кислоты на кровоточащую раневую поверхность снижает кровопотерю у пациентов без системных осложнений после крупных ортопедических операций. Управление кровопотерей способствует успеху эндопротезирования коленного сустава при соблюдении базовых принципов хирургического лечения [7].

Цель исследования: сравнить эффективность парентерального и комбинированного способов введения транексамовой кислоты в снижении кровопотери после тотального эндопротезирования коленного сустава.

Материалы и методы исследования

Перспективно были изучены данные о 105 пациентах с диагнозом «идиопатический

гонартроз III стадии», которым было выполнено первичное одностороннее эндопротезирование коленного сустава в РНИИТО им. Р.Р. Вредена за период с 2016 по 2017 гг. Подавляющее большинство составили пациенты женского пола – 90 (94,5%), мужчин было 15 (15,7%). Средний возраст составил $66,1 \pm 7,0$ года. Пациенты были разделены на две группы: первая группа – 65 человек, которым вводили препарат транексамовой кислоты за 30 минут до начала операции в дозе 15 мг/кг веса пациента, во вторую группу вошли 40 человек, у которых было комбинированное применение препарата ингибитора фибринолиза, кроме парентерального введения по указанной выше схеме, также местно в конце операции после закрытия капсулы сустава вводили препарат транексамовой кислоты в дозе 1,5 г, разведенный в 30 мл физиологического раствора. С целью тромбопрофилактики всем пациентам назначали низкомолекулярный гепарин 2,5 тыс. МЕ за 12 часов до начала оперативного вмешательства, затем через 6–10 часов после операции по достижении первичного гемостаза – низкомолекулярный гепарин 2,5 тыс. МЕ, далее на 2-е сутки после операции пациентов переводили на прямые оральные антикоагулянты. Также все пациенты получали механическую профилактику с помощью компрессионного трикотажа. При поступлении рассчитывали индекс массы тела и оценивали показатели красной крови (эритроциты, гемоглобин и гематокрит) и тромбоцитов в составе клинического анализа крови до операции, в 1-е, 4-е, 6-е сутки и через 1,5 месяца после операции.

Хирургическая техника

У всех больных была использована однотипная хирургическая техника: доступ мидвастус с медиальной парапателлярной артротомией с интрамедуллярным направителем для феморального резекционного блока и экстрамедуллярным направителем для резекции плато большеберцовой кости. У всех пациентов были использованы цементируемые эндопротезы. Протезирование надколенника не проводилось. Без использования жгута. Все пациенты были гемодинамически стабильны. Анестезиолог в ходе операции учитывал интраоперационную кровопотерю, включающую кровь, собранную в ходе операции аспиратором в мерную емкость (мл).

Расчет объема циркулирующей крови (ОЦК) по формуле. Nadler, Hidalgo and Bloch [8]:

$$PBV = K1 \times \text{рост (м)}^3 + K2 \times \text{вес(кг)} + K3,$$

где $K1 = 0,3669$, $k2 = 0,03219$, $k3 = 0,6041$ для мужчин;

$$K1 = 0,3561, k2 = 0,03308, k3 = 0,1833 \text{ для женщин.}$$

Любые незначительные изменения ОЦК оценивали при помощи показателя гематокрита, который можно рассчитать по формуле:

$$\text{Скрытая кровопотеря} = \text{объем циркулирующей крови} \times (\text{гематокрит (до операции)} - \text{гематокрит (после операции)}) [9].$$

Полученные клинические результаты анализировали в Microsoft Excel с использованием программной системы STATISTICA 10. Для количественных параметров рассчитывали комплекс описательных статистик: средние значения, доверительные интервалы (ДИ). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В целом в анализируемой выборке продолжительность оперативного вмешательства составила в среднем 91 ± 15 минут, объем интраоперационной кровопотери составил 232 ± 108 мл, скрытой кровопотери – 324 ± 130 мл, общей кровопотери – 551 ± 172 мл.

Проводился анализ, в ходе которого определялась закономерность общей и скрытой кровопотери с применением двух различных схем введения транексамовой кислоты, представленных в таблице.

Результаты кровопотерь при комплексном и внутривенном применении транексамовой кислоты на фоне проводимой тромбопрофилактики

Исследуемые показатели	Парентеральное введение транексамовой кислоты n=65	Комбинированное введение транексамовой кислоты n=40
Продолжительность операции	92 мин (95% ДИ 75–150)	94 мин (95% ДИ 75–125)
Интраоперационная кровопотеря	200 мл (95% ДИ 100–500)	200 мл (95% ДИ 100–300)
Скрытая кровопотеря	341 мл (95% ДИ 155–556)	220 мл (95% ДИ 135–395)
Общая кровопотеря	549 мл (95% ДИ 290–850)	486 мл (95% ДИ 247–650)

Анализ объема кровопотерь в исследуемых группах показал статистически достоверную разницу: при комбинированном применении транексамовой кислоты ниже объем как скрытой кровопотери ($p=0,001$), так и общей кровопотери ($p=0,003$), чем при парентеральном введении, результаты представлены на рисунке 1.

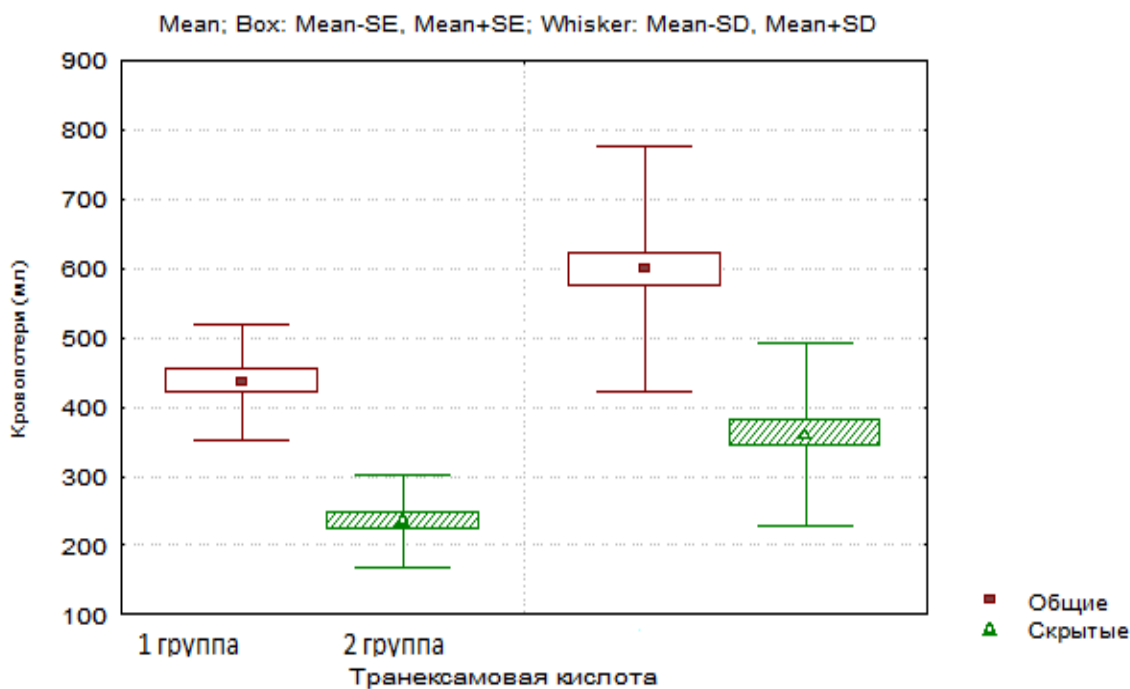


Рис. 1. Динамика оценки скрытых и общих кровопотерь в обеих группах

В показателях красной крови статистических различий до операции выявлено не было. На 1-е сутки после операции отмечались максимальное падение уровня гемоглобина в группе парентерального введения транексамовой кислоты – $106,5 \pm 12,1$ g/L (разница между группами статистически достоверна ($p=0,04$)), незначительное падение гематокрита и эритроцитов во всех подгруппах.

На 4-е сутки после операции происходило падение уровня гемоглобина в двух группах, максимальное падение отмечалось в группе парентерального введения транексамовой кислоты – $96,3 \pm 12,1$ g/L (разница между группами достоверна ($p=0,01$)).

На 6-е сутки после операции отмечается незначительный рост показателей гемоглобина в обеих группах по сравнению с 4-ми сутками. Наименьший показатель составил $99,9 \pm 15,7$ g/L в первой группе больных. Также был зафиксирован незначительный рост показателей уровня эритроцитов, наименьший показатель $3,40 \pm 0,52$ $10^{12}/L$ в первой группе. Показатели гематокрита остановили свое падение, отмечался их незначительный рост, наименьший показатель во второй группе составил $0,30 \pm 0,05$ L/L, статистических различий не выявлено. Значения тромбоцитов и лейкоцитов оставались в пределах нормы в обеих группах. Графические различия падения гемоглобина между двумя группами представлены на рисунке 2.

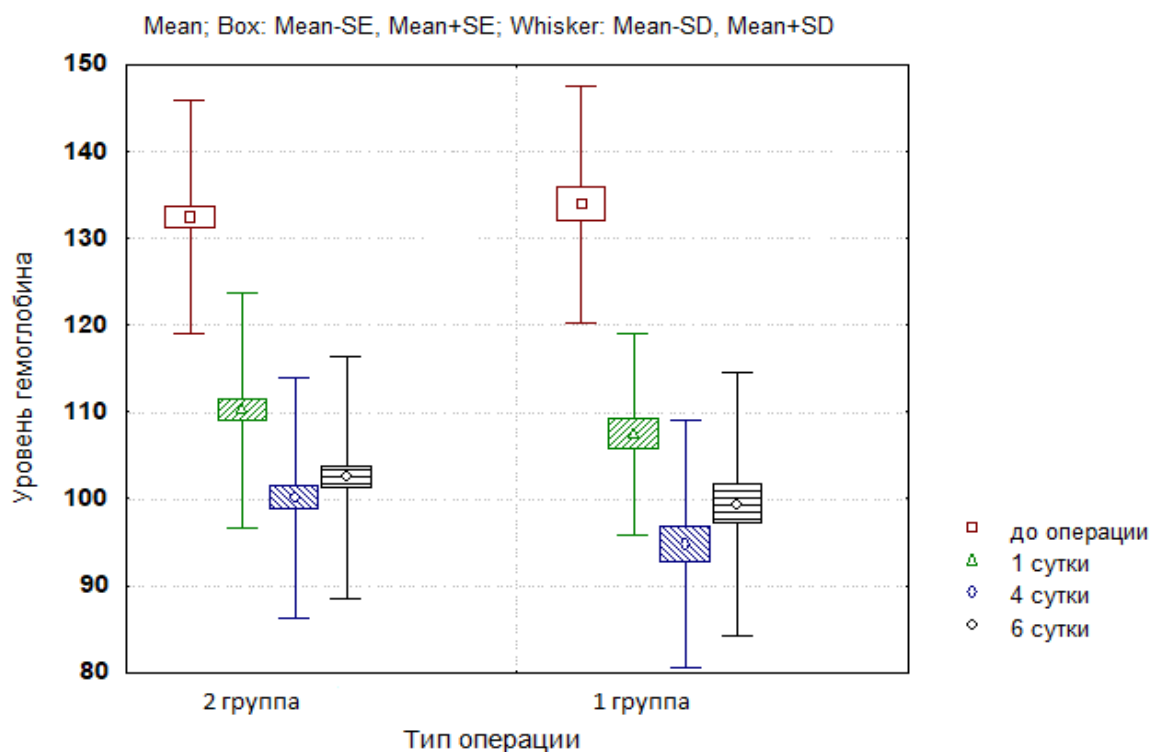


Рис. 2. Динамика падения гемоглобина в обеих группах

Тяжелые периоперационные кровопотери после эндопротезирования коленного сустава остаются одной из самых важных проблем [10]. Эффективность и безопасность использования транексамовой кислоты для снижения кровопотери за последнее время хорошо изучены. Kagoma et al. в своем систематическом обзоре, посвященном применению антифибринолитической терапии для снижения переливания компонентов аллогенной крови после ортопедических операций, пришли к выводу о том, что использование транексамовой кислоты в целях сокращения кровотечений уменьшает потребность в переливании крови примерно на 50%. Этот факт указывает на то, что этот препарат снижает кровопотерю по меньшей мере на 300 мл [11].

Существуют различные мнения относительно методики периоперационного применения транексамовой кислоты. Однако исследования с комбинированным использованием транексамовой кислоты были редки [12, 13]. Рандомизированное контролируемое исследование показало, что фиксированная доза транексамовой кислоты (1 г / 100 мл) для пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава, была эффективной и безопасной в снижении общей кровопотери и в потребности переливания компонентов аллогенной крови [13]. Vagsby et al. установили, что применение транексамовой кислоты в дозировке 10 мг/кг до операции было эффективным и способствовало снижению переливания компонентов аллогенной крови после эндопротезирования [12]. Karaaslan et al. оценивали использование комбинированного

внутривенного введения (15 мг/кг до операции и в дозировке 10 мг/кг через 3 часа после операции) и внутрисуставного введения транексамовой кислоты (3 г / 100 мл физиологического раствора) и выяснили, что транексамовая кислота эффективно снижает кровопотерю после эндопротезирования коленного сустава [14]. Другое исследование, выполненное Suh et al., свидетельствует, что внутривенное введение препаратов железа в сочетании с внутрисуставным введением транексамовой кислоты (2 г / 20 мл физиологического раствора) существенно сокращало падение уровня гемоглобина и снижало риск в переливании компонентов аллогенной крови после эндопротезирования коленного сустава [13]. Prieto et al. обнаружили, что транексамовая кислота в дозировке 20 мг/кг при артропластике коленного сустава может эффективно снизить кровопотерю, поддержать показатели уровня Hb и Hct в послеоперационном периоде и значительно уменьшить уровень переливания компонентов аллогенной крови [15]. Наше исследование показало, что комбинированный метод применения транексамовой кислоты более эффективен и значимо снижает как скрытую, так и общую кровопотерю ($p < 0,001$) по сравнению с парентеральным путем введения. Падение показателей уровня гемоглобина также было ниже у пациентов, которым транексамовая кислота вводилась комбинированным способом: к 1-м суткам $p < 0,04$, так и к 4-м суткам $p < 0,01$.

Заключение. В рамках нашего исследования было установлено, что комбинированное использование транексамовой кислоты является наиболее эффективным методом борьбы с кровопотерями после эндопротезирования коленного сустава, значимо снижая уровень как скрытой, так и общей кровопотери.

Список литературы

1. Тихилов Т.Р., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А., Сараев А.В., Игнатенко В.Л. Современные тенденции в ортопедии: Артропластика коленного сустава // Травматология и ортопедия России. 2012. №(2). С.5-15.
2. Soni A., Saini R., Gulati A., Paul R., Bhatti S., Rajoli S.R. Comparison between intravenous and intra-articular regimens of tranexamic acid in reducing blood loss during total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2014. V. 29(8). P. 1525-1527.
3. Banerjee S., Issa K., Kapadia B.H., Khanuja H.S., Harwin S.F., McInerney V.K., Mont M.A. Intraoperative nonpharmacotherapeutic blood management strategies in total knee arthroplasty. J. Knee Surg. 2013. V. 26(6). P. 387-393. DOI: 10.1055/s-0033-1353993.
4. Maxwell J.M., Wilson A.J.M. Complications of blood transfusion. CEACCP. 2006. V. 6. P. 225-229.

5. Spahn D.R. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology*. 2010. V. 113(2). P. 482-495. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181e08e97.
6. Власов С.В., Галятина Т.А., Власова И.В., Сафронова Н.Ф. Влияние транексамовой кислоты на объем кровопотери и риск развития тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании коленного сустава // *Политравма*. 2014. №2 С. 15 – 20.
7. Lemaire R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2008. V. 90(9). P. 1128-1136.
8. Nadler S.B., Hidalgo J.U., Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*. 1962. V. 51. P. 224-232.
9. Bourke DL, Smith TC. Estimating allowable haemodilution. *Anaesthesiology*. 1974. V. 41. P. 609-612.
10. Parvizi J., Chaudhry S., Rasouli M.R., Pulido L., Joshi A., Herman J.H., Rothman R.H. Who needs autologous blood donation in joint replacement? *J. Knee Surg.* 2011. V. 24(1). P. 25–31. DOI: 10.1055/s-0031-1275404.
11. Kagoma Y.K., Crowther M.A., Douketis J., Bhandari M., Eikelboom J., Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb. Res.* 2009. V. 123(5). P. 687-696. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.09.015.
12. Bagsby D.T., Samujh C.A., Vissing J.L., Empson J.A., Pomeroy D.L., Malkani A.L. Tranexamic acid decreases incidence of blood transfusion in simultaneous bilateral Total knee arthroplasty. *J. Arthroplast.* 2015. V. 30(12). P. 2106–2109. DOI: 10.1016/j.arth.2015.06.040.
13. Suh D.W., Han S.B., Park J.H., Cheong K., Kyung B.S. 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. 506–511.
14. Karaaslan F., Karaoglu S., Mermerkaya M.U., Baktir A. Reducing blood loss in simultaneous bilateral total knee arthroplasty: combined intravenous-intra-articular tranexamic acid administration. A prospective randomized controlled trial. *Knee*. 2015. V. 22(2). P. 131–135. DOI: 10.1016/j.knee.2014.12.002.
15. Prieto H.A., Vincent H.K., Deen J.T., Iams D.A., Parvataneni H.K. Tranexamic acid effectively reduces blood loss and transfusion rates during simultaneous bilateral Total knee arthroplasty. *J. Knee Surg.* 2018. V. 31(3). P. 270–276. DOI: 10.1055/s-0037-1603333.