

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРА ФИБРИНОЛИЗА АМИНОМЕТИЛБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ В ВЕРТЕБРОХИРУРГИИ

Корячкин В. А.¹, Леонов А. А.², Заболотский Д. В.¹

¹ ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург,

² ГБУ РО «Областной клинический центр фтизиопульмонологии», Ростов-на-Дону

THE EFFECTIVENESS OF THE INHIBITOR OF FIBRINOLYSIS OF AMINOMETHYLBENZOIC ACID IN SPINAL FUSION

Koriachkin V. A.¹, Leonov A. A.², Zabolotsky D. V.¹

¹ FGBOU VO SPbGPMU of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg,

² GBU RO "Regional Clinical Center for Phthisiopneumology", Rostov-on-Don

РЕЗЮМЕ. Проведен сравнительный анализ эффективности аминотилбензойной и транексамовой кислот у 47 пациентов при операциях на позвоночнике. Выявлено, что по кровосберегающему эффекту и влиянию на показатели свёртывающей системы аминотилбензойная кислота сопоставима с транексамовой кислотой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вертеброхирургия, кровопотеря, свертывание крови, аминотилбензойная кислота, транексамовая кислота.

RESUME. Comparative analysis of the effectiveness Aminomethylbenzoic acid and Tranexamic acid at 47 patient on spine surgery showed that the reduction of blood loss and coagulation in Aminomethylbenzoic acid similar to Tranexamic acid.

KEYWORDS: spinal fusion, blood loss, coagulation, aminomethylbenzoic acid, tranexamic acid.

Введение.

Вертеброхирургические оперативные вмешательства на позвоночнике, особенно с фиксацией трех и более уровней позвоночного столба, зачастую сопровождаются значительной кровопотерей, объем которой может составлять от 70–80% до 100–120% объема циркулирующей крови [1]. Факторами, способствующими увеличению кровопотери при вмешательствах на позвоночнике, являются повышенное внутрибрюшное давление (нахождение пациента в положении лежа на животе), которое способствует полнокровию венозных сосудов в области операции, продолжительность хирургического вмешательства, особенно на нескольких уровнях, технические особенности операции (большая глубина операционной раны, вакуумная аспирация раневого содержимого). Кроме того, определенное значение, имеет декорткация больших костных поверхностей и разрушения губчатой кости [2, 3].

Основным методом коррекции острой интраоперационной кровопотери является гемотрансфузия. Однако с гемотрансфузиями связаны такие известные осложнения, как трансфузионные реакции, острое повреждение легких, гиперкалиемия, иммуносупрессия, перенос гемотрансмиссивных инфекций.

На сегодняшний день кровосберегающие технологии используются на всех этапах периоперационного периода. До операции применяют заготовку аутокрови, во время операции — нормоволемическую гемодилюцию, селл-сейвер, гипотензивную анестезию, после операции — аутоотрансфузии дренажной

крови [2, 4–7]. При хирургических вмешательствах, сопровождающихся повышенной активностью фибринолитической системы, применяются антифибринолитические средства — аprotинин, аминокaproновую кислоту, транексамовую кислоту [8].

Одним из новых антифибринолитических средств является синтетический аналог лизина — аминотилбензойная кислота (амбен), действие которой связано с блокадой активаторов плазминогена и частичным угнетением плазмина. Препарат ингибирует фибринолиз, конкурентно насыщая лизин-связывающие рецепторы, благодаря которым плазминоген связывается с фибриногеном, а также ингибирует биогенные полипептиды-кинины.

Эффективность аминотилбензойной кислоты как средства кровосбережения показана в кардиохирургии [9–11] и акушерстве и гинекологии [12, 13].

Поскольку данные об использовании аминотилбензойной кислоты в вертеброхирургии отсутствуют, изучение эффективности препарата при оперативных вмешательствах на позвоночнике представляются актуальным, как с научной, так и практической точек зрения.

Цель исследования — сравнительный анализ эффективности аминотилбензойной транексамовой кислот при операциях на позвоночнике.

Материал и методы.

В мультицентровое открытое рандомизированное контролируемое проспективное обсервационное продольное исследование в параллельных группах были включены 47 пациентов, в плановом порядке

подвергнутым поясничному спондилодезу металлоконструкциями с фиксацией трех и более уровней с декомпрессией позвоночного канала.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом СПбГПМУ Минздрава России. От всех пациентов, участвовавших в исследовании, получено добровольное информированное согласие. Критерии включения: согласие на участие в исследовании, возраст 20–65 лет, риск по ASA II–III, критерии исключения: несогласие участия в исследовании, тяжелые сердечнососудистая и неврологическая патология, сахарный диабет, коагулопатии, индекс массы тела более 30 кг/м², нарушение протокола исследования.

Методика анестезии. У всех пациентов для индукции наркоза использовали 2–3 мг/кг пропофола 2 мкг/кг фентанила. Интубацию трахеи выполняли на фоне миоплегии 0,6 мг/кг рокурониума. ИВЛ осуществлялась аппаратом Datex-Ohmeda (GE, USA) с минутным объемом дыхания, обеспечивающим EtCO₂ на уровне 35–38 мм рт. ст. Анестезия поддерживалась ингаляцией севофана 1,0–1,5 МАК в потоке кислорода (FiO₂ 0,4–0,5) при необходимости дополнительно вводили 50–100 мкг фентанила. Миоплегию поддерживали введением рокурониума с скоростью 5 мкг/кг×мин.

Больные были разделены на две сопоставимые по своим характеристикам группы (табл. 1). В качестве кровосберегающих средств в первой группе (n=23) использовали аминотетилбензойную кислоту, во второй (n=24) — транексамовую кислоту. Аминотетилбензойную кислоту вводили внутривенно болюсно в дозе 100 мг. Повторное введение 100 мг препарата осуществляли через 6 часов. Транексамовую кислоту вводили внутривенно капельно. После индукции анестезии за 10 мин до начала операции вводили 15 мг/кг массы тела транексамовой кислоты, разведенной в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида. Повторное введение 15 мг/кг массы тела препарата осуществляли через 6 часов.

В периоперационном периоде фиксировали объем введенных кристаллоидных растворов, коллоидов и гемотрансфузионных сред (эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы). Оценку объема интра- и послеоперационной (первые 24 часа) кровопотери определяли гравиметрическим методом [14].

Уровни фибриногена, активированного частично-го тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), международного нормализованного отношения (МНО), Д-димеров определяли при помощи автоматического гематологического анализатора Sysmex KX-21N (Япония).

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью «Пакета анализа» Microsoft Excel 2010. С применением теста Шапиро-Уилка оценивали нормальность распределения. При нормальном распределении использовали t-тест Стьюдента, при ненормальном — U-тест Манна-Уитни. Полученные цифровые результаты обрабатывались методами описательной статистики и представлены в виде средних значений параметров и стандартной ошибки. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Характеристики	Аминотетилбензойная кислота (n= 23)	Транексамовая кислота (n=24)
Возраст (г.)	56,1 ± 10,2	52,6 ± 11,9
Пол (муж./жен.)	14/9	13/11
Рост (см)	169,0 ± 12,5	165,2 ± 10,2
Масса тела (кг)	74,5 ± 12,6	72,3 ± 10,3
ASA II/III	13/8	15/7

Полученные результаты.

Средняя продолжительность хирургического вмешательства в первой группе составила 321,2 ± 74,6 мин, во второй — 304,5 ± 84,7 мин.

Величина интраоперационной кровопотери составляла в первой группе 1617,6 ± 560 мл, во второй группе — 1560,8 ± 501 мл ($P=0,144$). Объемы гемотрансфузионных сред и коллоидных и кристаллоидных растворов, использованных для коррекции дефицита ОЦК, между группами не различались (табл. 2).

В первые сутки после операции объем кровопотери по дренажам, объемы гемотрансфузионных

Таблица 2

Объем инфузионных сред и величина кровопотери в интраоперационном периоде

Характеристики	Аминотетилбензойная кислота (n= 23)	Транексамовая кислота (n=24)	P
Объем кристаллоидов (мл)	2605,9 ± 668	2531,5 ± 975	0,314
Объем коллоидов (мл)	658,8 ± 251	655,5 ± 298	0,131
Объем ЭМ (мл)	648,8 ± 186	615,7 ± 136	0,114
Объем СЗП (мл)	785,3 ± 200	742,7 ± 196	0,312
Интраоперационная кровопотеря (мл)	1617,6 ± 560	1560,8 ± 501	0,144

сред и коллоидных и кристаллоидных растворов, использованных для коррекции дефицита ОЦК, между группами различий не имели (табл. 3).

Предоперационные показатели гемокоагуляции между группами не различались. Существенных изменений уровней фибринагена, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, международного нормализованного отношения не установлено (табл. 4). В послеоперационном периоде в обеих группах отмечено значимое увеличение уровня Д-димеров, что по нашему мнению указывало на фибринолитическую активность.

Суммарная кровопотеря в периоперационном периоде, также как и объёмы инфузионных сред, между группами достоверно не различались.

Осложнений и побочных эффектов, связанных с применением аминотилбензойной или транексамовой кислот, не зарегистрировано.

Обсуждение полученных результатов

В снижении кровопотери значимое место принадлежит антифибринолитикам — аprotиниту, аминотилбензойной кислоте, транексамовой кислоте [8].

Аprotинин являлся самым широко изученным антифибринолитиком в хирургии позвоночника и хорошо известен как эффективное средство кровосбережения. Препарат доказал свою эффективность, однако, его применение сопряжено с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и летальных исходов [15, 16], а также анафилактическими реакциями, возникающими при повторном

введении препарата [17], поэтому применение аprotинина в ряде стран не рекомендуется.

Аминотилбензойная кислота является безопасным и эффективным средством для снижения периоперационной кровопотери у пациентов во время спондилодеза. Тем не менее, по эффективности аминотилбензойная кислота уступает транексамовой кислоте [18, 19].

Эффект транексамовой кислоты в отношении снижения объема кровопотери и частоты гемотрансфузий достаточно хорошо изучен при эндопротезировании крупных суставов [20, 21]. Данных по эффективности транексамовой кислоты при операциях на позвоночнике немного. Результаты большинства работ показывают снижение объема кровопотери и частоты гемотрансфузий [22–24].

По данным [25] аминотилбензойная кислота, как средство кровосбережения, значительно эффективнее транексамовой кислоты. Однако полученные нами результаты показывают аналогичность эффективности транексамовой кислоты и аминотилбензойной кислоты как в отношении периоперационной кровопотери, так и по влиянию на показатели гемостаза.

Осложнений при использовании транексамовой кислоты и аминотилбензойной кислоты не зарегистрировано.

Наша работа имеет определенные ограничения, в частности небольшое количество пациентов, поэтому на наш взгляд необходимо проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых иссле-

Таблица 3

Объем инфузионных сред и величина кровопотери в послеоперационном периоде

Характеристики	Аминотилбензойная кислота (n= 23)	Транексамовая кислота (n=24)	P
Объем кристаллоидов (мл)	2511,8± 686	2511,8± 789	0,931
Объем коллоидов (мл)	705,9± 258	693,0 ± 298	0,614
Объем ЭМ (мл)	473,5 ± 286	421,6 ± 2436	0,658
Объем СЗП (мл)	621,8± 218	573,1± 265	0,358
Дренажные потери (мл)	309,4 ± 139	301,6± 184	0,914

Таблица 4

Показатели свертывания крови на фоне ингибиторов фибринолиза

Показатели	Этапы	Аминотилбензойная кислота (n= 23)	Транексамовая кислота (n=24)	P
Фибриноген (г/л)	Исходные значения	2,7 ± 0,78	2,8 ± 0,76	0,192
	После операции	3,2 ± 1,2	3,3 ± 1,2	0,279
ПВ (с)	Исходные значения	13,9 ± 1,8	13,9 ± 1,8	0,437
	После операции	16,1 ± 2,1	15,8 ± 1,4	0,377
АЧТВ (с)	Исходные значения	36,9 ± 6,8	37,0± 5,2	0,034
	После операции	36,9 ± 5,2	36,4 ± 4,5	0,189
Д-димер (нг/мл)	Исходные значения	662,4 ± 630	663,8 ± 930	0,043
	После операции	1961,9 ± 1100	2154,5 ± 1400	0,368
МНО	Исходные значения	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,6837
	После операции	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	0,535

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

дований по изучению эффективности и безопасности аминотетилбензойной кислоты при вертеброхирургических оперативных вмешательствах.

Заключение. Сравнительный анализ результатов применения аминотетилбензойной и транексамовой кислот при поясничном спондилодезе металлокон-

струкциями с декомпрессией позвоночного канала сопоставимы в отношении влияния на интра- и послеоперационную кровопотерю и влияние на показатели свертывающей системы. Использование аминотетилбензойной кислоты не сопровождалось развитием побочных эффектов и осложнений.

Список литературы:

1. Лебедева, М. Н. Технологии кровосбережения в хирургии сколиоза / М. Н. Лебедева, Н. В. Саура, С. И. Кирилина и др. // Хирургия позвоночника. — 2007. — № 3. — С. 65–73.
2. Ежеская, А. А. Современные аспекты анестезиологического обеспечения высокотравматичных операций на позвоночнике / А. А. Ежеская, А. М. Овечкин // Вестн. интенсив. терапии. — 2014. — № 6. — С. 50–51.
3. Фомичев, Н. Г. Анестезиологическое обеспечение хирургических операций на позвоночнике / Н. Г. Фомичев, В. П. Шевченко — Новосибирск: СО РАМН, 2002. — 212 с.
4. Catalano, L. Indications and organisational methods for autologous blood transfusion procedures in Italy: results of a national survey / L. Catalano, A. Campolongo, M. Caponera et al. // Blood Transfusion. — 2014;12(4):497–508.
5. Ashworth, A. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia / A. Ashworth, A. A. Klein // Br. J. Anaesth. — 2010, Oct;105(4):401–16.
6. Zhou, L. W. Application of controlled hypotension combined with autotransfusion in spinal orthomorphia / L. W. Zhou, M. Q. Li, X. S. Wang et al. // Anesth. Essays Res. — 2014. V. 8(2) P. 145–149.
7. Kleinert, K. Alternative Procedures for Reducing Allogenic Blood Transfusion in elective / K. Kleinert, O. M. Theusinger, J. Nuernberg, C. M. Werner // Orthopedic Surgery. HSSJ. — 2010. № 6. P. 190–198.
8. Кузьмин, М. А. Кровосберегающие технологии в хирургии деформаций позвоночника / М. А. Кузьмин, А. А. Шевченко, Д. С. Агзамов и др. // Вестник РНЦРР МЗ РФ. — 2015, Том 15, № 4. — С. 84–89.
9. Cui, Q. Effective treatment with para-aminomethylbenzoic acid for chronic disseminated intravascular coagulation associated with aortic dissection / Q. Cui, T. Wu, H. et al. // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2015 Apr;26(3):334–336.
10. Биткова, Е. Е. Влияние отечественных препаратов — ингибиторов фибринолиза на агрегантное состояние крови и объем операционной кровопотери у кардиохирургических больных // Е. Е. Биткова, В. Х. Тиммербаев, В. Б. Хватов и др. // Анестезиол. и реаниматол. — 2014, 2. — с. 59–64.
11. Тиммербаев, В. Х. Успешная коррекция гиперфибринолиза аминотетилбензойной кислотой у больной после операции с искусственным кровообращением (клиническое наблюдение) / В. Х. Тиммербаев, Е. Е. Биткова, Н. Ю. Зверева, М. В. Чумаков // Вестник анестезиол. и реаниматол. — 2014.-N2. — С. 79–82.
12. Доброхотова, Ю. Э. Эффективность применения ингибиторов фибринолиза в снижении интраоперационной кровопотери у больных распространенным раком яичников на фоне 3 курсов неoadъювантной химиотерапии / Ю. Э. Доброхотова, М. Г. Венедиктова, И. И. Гришин и др. // Акушерство и гинекология. — 2016, № 2. — С. 114–119.
13. Доброхотова, Ю. Э. Послеродовые кровотечения. обоснование оптимальной гемостатической фармакотерапии / Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джобова, С. Ж. Данелян, С. А. Залеская // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013, Т. 13, № 6. — С. 99–102.
14. Корячкин, В. А. Диагностика в анестезиологии и интенсивной терапии / В. А. Корячкин, В. Л. Эмануэль, В. И. Страшнов — СПб.: Изд-во СпецЛит, 2011. — 416с.
15. Henry, D. A. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogenic blood transfusion / D. A. Henry, P. A. Carless, A. J. Moxey et al. //Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Volumes 3: CD001886.
16. Murphy, G. J. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. / G. J. Murphy, B. C. Reeves, C. A. Rogers et al. //Circulation. — 2007 Nov 27;116(22):2544–2552.
17. Urban, M. K. The efficacy of antifibrinolytics in the reduction of blood loss during complex adult reconstructive spine surgery / M. K. Urban, J. Beckman, M. Gordon et al. // Spine (Phila Pa 1976). — 2001, 26: 1152–1156.
18. Волошин, Н. И. Сравнительный анализ применения транексамовой и аминотетилбензойной кислот при хирургическом лечении сколиоза / Н. И. Волошин, Д. Е. Петренко, А. А. Мезенцев // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2011, No 2. — с. 87–89.
19. Zufferey, P. Do antifibrinolytics reduce allogenic blood transfusion in orthopedic surgery? / P. Zufferey, F. Merquiol, S. Laporte, et al. // Anesthesiology. — 2006, 105: 1034–1046.
20. Тихилов, Р. М. Применение препарата транексам при первичном и ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава / Р. М. Тихилов, Г. П. Котельников, И. И. Шубняков и др. — Санкт-Петербург, 2010. — 20с.
21. Poeran, J. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety / J. Poeran, R. Rasul, S. Suzuki, et al. // BMJ. — 2014 Aug 12;349: g4829.
22. Cheriyan, T. Efficacy of tranexamic acid on surgical bleeding in spine surgery: a meta-analysis / T. Cheriyan, S. P. Maier 2nd, K. Bianco et al. // Spine J. — 2015 Apr 1;15(4):752–61.
23. Dhawale, A. A. Are antifibrinolytics helpful in decreasing blood loss and transfusions during spinal fusion surgery in children with cerebral palsy scoliosis? / A. A. Dhawale, S. A. Shah, P. D. Sponseller et al. //Spine (Phila Pa 1976). — 2012 Apr 20;37(9): E549–55.
24. Verma, K. A prospective, randomized, double-blinded single-site control study comparing blood loss prevention of tranexamic acid (TXA) to epsilon aminocaproic acid (EACA) for corrective spinal surgery / K. Verma, T. J. Errico, K. M. Vaz, B. S. Lonner //BMC Surg. — 2010 Apr 6;10:13.
25. Серов В. Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии / В. Н. Серов — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 56 с.