

Д.Б. БОРИСОВ<sup>1</sup>, М.Ю. КИРОВ<sup>2</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр имени Н.А. Семашко»<sup>1</sup>,ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»<sup>2</sup>,

г. Архангельск,

Российская Федерация

В статье представлен обзор исследований, посвященных использованию ингибиторов фибринолиза с целью уменьшения периоперационной кровопотери и, в частности, транексамовой кислоты при эндопротезировании крупных суставов. Анализ литературы показал, что получено достаточно доказательств эффективности транексамовой кислоты в снижении кровопотери и частоты аллогенной гемотрансфузии в ортопедии. В настоящее время отсутствуют данные об увеличении количества послеоперационных осложнений при использовании транексамовой кислоты в плановой хирургии. Для определения оптимального режима системного введения транексамовой кислоты требуется проведение дальнейших исследований. Внутрисуставное введение транексамовой кислоты при эндопротезировании суставов также оказывает выраженный кровесберегающий эффект. Местное применение транексамовой кислоты может быть более эффективной и безопасной мерой сокращения кровопотери в сравнении с системным введением препарата, что необходимо подтвердить в крупных проспективных исследованиях.

*Ключевые слова:* транексамовая кислота, кровопотеря, эндопротезирование сустава

The literature review of researches devoted to the use of fibrinolysis inhibitors to reduce perioperative blood loss, particularly tranexamic acid in endoprosthesis of large joints is presented in this paper. Analysis of the literature showed that sufficient number of evidences of tranexamic acid effectiveness in reducing of blood loss and the frequency of allogeneic blood transfusion in orthopedics is received. There is currently no information about the increase of the number of postoperative complications in tranexamic acid application in planned surgery. To determine the optimal regime of systemic administration of tranexamic acid the further research is needed. Intra-articular injection of the tranexamic acid in endoprosthesis of joints effectively reduced the postoperative blood loss. Compared to intravenous administration the local intra-articular administration of the tranexamic acid seems to be more safe and effective in blood loss reduction. Major prospective studies are required to confirm this assumption.

*Keywords:* tranexamic acid, blood loss, joint replacement

**Novosti Khirurgii. 2013 Jul-Aug; Vol 21 (4): 107-112**

**The use of tranexamic acid in major joint replacement**

**D.B. Borisov, M.Y. Kirov**

### Введение

Обширные ортопедические операции нередко сопровождаются большой кровопотерей. Так, при эндопротезировании коленного (ЭКС) или тазобедренного суставов (ЭТС) средняя интра- и послеоперационная кровопотеря может превышать 1000 мл [1], что ведет к послеоперационному снижению концентрации гемоглобина на 30 г/л от исходного уровня [2, 3, 4]. Примерно 20% пациентов имеют анемию исходно, при постановке в очередь для выполнения планового эндопротезирования сустава [5]. Сочетание большой кровопотери и широкой распространенности исходной анемии неизбежно ведет к высокой частоте развития послеоперационной анемии (51% при плановом ЭТС и ЭКС, 87% при срочной операции по поводу перелома бедра) [6]. Обзорные статьи показывают, что к настоящему времени накопилось достаточно данных, демонстрирующих взаимосвязь пери-

операционной анемии с ростом частоты инфекционных осложнений, ухудшением результатов реабилитации пациентов, увеличением длительности госпитализации и летальности [5, 7, 8].

Традиционным подходом к лечению послеоперационной анемии является трансфузия донорской эритроцитной массы. Частота аллогенной гемотрансфузии при плановом эндопротезировании коленного или тазобедренного суставов в основном варьирует от 10 до 70%, в среднем составляя 45% [4, 9]. Аллогенная гемотрансфузия также связана с увеличением летальности, количества осложнений и длительности госпитализации [10, 11, 12]. Таким образом, анемия и аллогенная гемотрансфузия являются независимыми факторами риска послеоперационной заболеваемости и летальности [4].

### Ингибиторы фибринолиза в ортопедии

Уменьшить тяжесть послеоперационной

анемии и потребность в аллогенной гемотрансфузии позволяет применение кровесберегающих технологий, в том числе использование антифибринолитических препаратов. Ингибиторы фибринолиза длительное время используются при плановых ортопедических операциях, и их эффективность в снижении кровопотери и сокращении частоты аллогенной гемотрансфузии подтверждена большим количеством исследований и обзоров [13, 14, 15, 16]. К антифибринолитикам, получившим широкое клиническое применение, относятся аprotинин, транексамовая и аминокапроновая кислоты. Аprotинин является прямым ингибитором активного фибринолитического фермента плазмина, а транексамовая и аминокапроновая кислоты представляют собой аналоги лизина, которые связываются с плазминогеном и ингибируют его соединение с фибрином, тем самым блокируя фибринолиз [13]. Кохрановский обзор показал, что аprotинин оказывает более выраженный кровесберегающий эффект в сравнении с аналогами лизина [14]. Препарат долгое время оставался наиболее распространенным ингибитором фибринолиза [17]. Однако в последние годы появились данные о возможной связи применения аprotинина с увеличением частоты почечной недостаточности, летальности и других осложнений, в связи с чем во многих странах использование препарата было прекращено [13, 14, 18, 19].

Аминокапроновая кислота является дешевым и доступным ингибитором фибринолиза, но в 10 раз уступает транексамовой кислоте по силе действия, имеет значительно меньшую доказательную базу, и режим дозирования препарата подразумевает его постоянное введение вследствие короткого периода полураспада [16, 20, 21]. Количество публикуемых исследований свидетельствует, что в последние годы самым распространенным ингибитором фибринолиза в ортопедии является транексамовая кислота.

### Транексамовая кислота

В многочисленных работах доказана связь транексамовой кислоты с сокращением кровопотери и потребности в аллогенной гемотрансфузии при эндопротезировании как тазобедренного [2, 22, 23, 24], так и коленного суставов [3, 25, 26, 27]. Кроме того, показана экономическая выгода от использования этого ингибитора фибринолиза, обусловленная относительно низкой стоимостью транексамовой кислоты и сокращением расходов на препара-

ты донорской крови [20, 27, 28]. Транексамовая кислота улучшает агрегацию тромбоцитов у пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель, что можно использовать для сокращения кровопотери в этой группе высокого риска кровотечения [29]. Эффективность транексамовой кислоты была показана не только при плановых оперативных вмешательствах, но и при острой травме. В крупном многоцентровом исследовании использование препарата при травме с высоким риском кровотечения привело к уменьшению летальности [30]. Этот вывод подтвержден результатами Кохрановского обзора [31]. Применение транексамовой кислоты (под контролем активности фибринолиза) при лечении кровотечения, обусловленного тяжелой травмой, рекомендовано соответствующим Европейским руководством [21]. В недавнем мета-анализе убедительно подтверждено сокращение кровопотери при использовании транексамовой кислоты; авторы работы указывают на отсутствие необходимости в проведении дальнейших исследований, подтверждающих кровесберегающий эффект препарата [32].

### Выбор дозы транексамовой кислоты

Несмотря на широкое применение транексамовой кислоты в травматологии и ортопедии, единый подход к выбору оптимальной дозы и методики введения ингибитора фибринолиза отсутствует. Практически во всех исследованиях транексамовая кислота используется в собственной оригинальной дозе, вводится с разными временными интервалами и кратностью [2, 3, 20, 22, 23, 26, 30]. Многие авторы указывают на актуальность этой проблемы и необходимость проведения исследований с целью определения наиболее эффективных режимов дозирования [3, 16, 24, 33, 34]. Болюсная доза транексамовой кислоты обычно составляет один грамм или 10–15 мг/кг массы тела [3, 25, 30]. Согласно инструкциям к различным препаратам транексамовой кислоты ее период полувыведения составляет два часа, а антифибринолитическая активность в плазме сохраняется 7–8 часов. Соответственно, при использовании повторных болюсов транексамовой кислоты, интервал с момента первого введения (перед операцией или перед снятием жгута) обычно составляет 3–6 часов [16, 23]. Установлено, что плазменная концентрация транексамовой кислоты, обеспечивающая эффективное подавление фибринолитической активности крови, составляет 10 мкг/мл [21]. Такую концентрацию мож-

но достичь и поддерживать после болюсного введения транексамовой кислоты (10 мг/кг) с последующей инфузией в дозе 1 мг/кг/ч [21]. Похожий режим дозирования препарата (один грамм внутривенно болюсно с последующей инфузией одного грамма в течение восьми часов) использовался в уже упомянутом крупнейшем исследовании эффективности транексамовой кислоты у пациентов с травмой на фоне значительного кровотечения или риска его развития [30]. В целом, проведенный большой мета-анализ показал, что максимальный кровосберегающий эффект транексамовой кислоты достигается при ее использовании в общей дозе  $\geq 30$  мг/кг, неоднократном введении препарата или при эндопротезировании коленного сустава [16]. Однако результатов рандомизированных контролируемых исследований, позволяющих подтвердить или опровергнуть эти данные, до недавнего времени не было. В 2012 году опубликована работа, показавшая максимальное сокращение кровопотери после трехкратного периоперационного введения транексамовой кислоты в суммарной дозе 30 мг/кг при эндопротезировании коленного сустава [34]. Авторы другого исследования не выявили усиления кровосберегающего эффекта от пред- и интраоперационного введения транексамовой кислоты в дозе 10 мг/кг при ЭКС в сравнении с однократным интраоперационным введением препарата [33]. Сравнение разных режимов введения транексамовой кислоты при эндопротезировании тазобедренного сустава показало, что наиболее эффективно сокращает кровопотерю введение одного грамма препарата перед разрезом с последующей повторной дозой через шесть часов [35]. Однако проведенное нами исследование не выявило дополнительного кровосберегающего эффекта при назначении повторной болюсной дозы одного грамма транексамовой кислоты через три часа после первого введения (перед разрезом) или через шесть часов после операции по сравнению с однократным предоперационным болюсным введением одного грамма транексамовой кислоты при ЭТС [36]. В то же время, непрерывная инфузия одного грамма транексамовой кислоты в течение восьми часов, начатая сразу после болюсного предоперационного введения одного грамма препарата, привела к уменьшению дренажной кровопотери после ЭТС по сравнению с режимом однократного болюсного введения одного грамма транексамовой кислоты перед разрезом [37]. Однако дополнительный кровосберегающий эффект оказался относительно небольшим и не проявился в положительных

изменениях концентрации гемоглобина крови.

Таким образом, подавляющее большинство исследований подтверждают, что введение транексамовой кислоты значительно сокращает интра- и послеоперационную кровопотерю при эндопротезировании суставов. Тем не менее, оптимальная доза, кратность и время введения до сих пор остаются не ясными и требуют изучения.

### Осложнения антифибринолитической терапии

Ортопедотравматологические операции характеризуются высоким риском развития венозных тромбоэмболических осложнений. Например, без тромбопрофилактики при тотальном ЭТС и ЭКС частота тромбоза глубоких вен нижних конечностей составляет от 41 до 85%, а частота тромбоза легочной артерии может достигать 10% [38]. Применение современных мер тромбопрофилактики при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей сокращает частоту тромбоза глубоких вен до уровня менее 2,5%, а частоту тромбоза легочной артерии — менее 0,5% [39]. В периоперационном периоде могут возникать и другие осложнения, связанные с тромбозом, такие как острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и другие. Естественно, применение препаратов, способствующих остановке кровотечения, вызывает опасения относительно увеличения частоты тромботических осложнений. Опубликовано большое количество обзоров, оценивших риск развития тромботических осложнений при использовании транексамовой кислоты в ортопедии, и исследования не выявили увеличения частоты возникновения осложнений [15, 40, 41]. Результаты Кокрановских обзоров также не выявили серьезных неблагоприятных эффектов, связанных с применением транексамовой кислоты при обширных оперативных вмешательствах [14] и острой травме, сопровождающейся кровотечением [31]. В 2012 году был опубликован систематический обзор и мета-анализ, включивший все доступные исследования по влиянию транексамовой кислоты на хирургическое кровотечение [32]. Авторы не выявили повышения частоты острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии при использовании транексамовой кислоты. Более того, есть данные об уменьшении летальности среди пациентов, получавших ингибитор фибринолиза. В то же время, авторы указали, что для объективной оценки

влияния транексамовой кислоты на тромбоэмболические осложнения и летальность необходимо проведение хорошо организованного большого клинического исследования.

Обсуждая проблему тромботических осложнений при использовании транексамовой кислоты необходимо отметить, что тромбоз глубоких вен нижних конечностей после эндопротезирования тазобедренного сустава диагностируется в среднем на 17-е сутки после операции, а после ЭКС — на седьмые сутки [38], в то время как в большинстве случаев применение ингибиторов фибринолиза ограничено первыми сутками после операции [16].

Тем не менее, возможная связь введения транексамовой кислоты с неблагоприятным исходом была отмечена в большом исследовании у пациентов с острой травмой, сопровождающейся кровотечением [42]. Летальность уменьшалась при максимально раннем введении транексамовой кислоты. Инъекция препарата позднее, чем три часа после получения травмы, была связана с увеличением риска летального исхода.

Во всех исследованиях, направленных на оценку клинической эффективности транексамовой кислоты и обработанных в ходе написания данного обзора литературы, инъекция препарата делалась эмпирически, без предварительной оценки активности фибринолиза. Такой подход в плановой хирургии объясняется профилактическим введением транексамовой кислоты. Исследований, оценивших эффективность и безопасность антифибринолитической терапии при рутинном назначении транексамовой кислоты или под контролем активности фибринолиза, нами найдено не было.

### **Местное применение транексамовой кислоты**

Несмотря на отсутствие данных, свидетельствующих об увеличении количества осложнений при системном использовании транексамовой кислоты, понятно стремление к поиску наиболее безопасного и избирательного способа применения ингибиторов фибринолиза. Одним из таких подходов может быть местное использование антифибринолитиков [43, 44]. В ряде работ было показано, что внутрисуставное введение транексамовой кислоты при эндопротезировании коленного сустава сокращает послеоперационную кровопотерю и потребность в гемотрансфузии в сравнении с плацебо [45, 46, 47, 48]. В одном из исследований была проведена оценка системной адсорбции транексамовой кислоты из

полости сустава и величина этого показателя была минимальной [48]. В этом же исследовании увеличение внутрисуставной дозы препарата с 1,5 г до 3 г не приводило к уменьшению кровопотери.

Поиск исследований, сравнивших эффективность и безопасность антифибринолитиков при их системном и местном введении в ортопедии, показал наличие лишь одной работы в этой области, в которой внутрисуставное введение транексамовой кислоты при эндопротезировании коленного сустава обеспечило лучший кровесберегающий эффект по сравнению с внутривенным введением той же дозы препарата [6].

Внутрисуставное введение ингибиторов фибринолиза обычно подразумевает временное перекрытие дренажа, если он используется. Методика закрытия дренажа сама по себе может применяться для уменьшения послеоперационной кровопотери, однако ее эффективность и оптимальные сроки остаются неясными. Систематический обзор показал, что перекрытие дренажа на два часа не приводит к значимому сокращению кровопотери и авторы сделали заключение о необходимости минимум 4-х часового периода закрытия [49]. В последние годы становится популярным режим двукратного пережатия дренажа на три часа с промежуточным интервалом открытия [50]. Предполагается, что эта методика позволяет сочетать эвакуацию гематомы из полости сустава с сохранением эффекта тампонады, способствующего остановке кровотечения.

Несмотря на перспективность методики внутрисуставного введения транексамовой кислоты и временного перекрытия дренажа, данных об ее применении в отечественной практике мы не нашли. Проведенное нами исследование показало, что в сравнении с внутривенным введением транексамовой кислоты, внутрисуставная инъекция одного грамма препарата и перекрытие дренажа на два часа ведут к практически двукратному сокращению послеоперационной дренажной кровопотери при тотальном эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов.

### **Заключение**

Транексамовая кислота в настоящее время является наиболее распространенным ингибитором фибринолиза, применяемым при эндопротезировании крупных суставов. В многочисленных исследованиях однозначно подтверждена эффективность препарата в снижении кровопотери и частоты аллогенной гемо-

трансфузии в ортопедии. В настоящее время отсутствуют данные об увеличении количества послеоперационных осложнений при использовании транексамовой кислоты в плановой хирургии. В то же время нет ясности в выборе оптимального режима дозирования препарата, что требует проведения дальнейших рандомизированных контролируемых исследований. Кроме того, внутрисуставное введение транексамовой кислоты может быть более эффективной и безопасной мерой сокращения кровопотери после эндопротезирования суставов в сравнении с системным введением препарата, что необходимо подтвердить в крупных проспективных исследованиях.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Капырина М. В. Особенности восполнения кровопотери при реконструктивных операциях на крупных суставах. Реинфузия дренажной крови как один из компонентов современных кровосберегающих технологий : современное состояние вопроса / М. В. Капырина, Н. И. Аржакова, Н. П. Миронов // Вестн. интенсив. терапии. — 2007. — № 3. — С. 14–21.
- Применение транексамовой кислоты при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / Д. Д. Селиванов [и др.] // Общая реаниматология. — 2010. — № 5. — С. 62–65.
- Кровесберегающий эффект транексамовой кислоты при протезировании коленного сустава / Ю. Л. Шевченко [и др.] // Общая реаниматология. — 2008. — Т. IV, № 6. — С. 21–25.
- Spahn D. R. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery / D. R. Spahn // Anesthesiology. — 2010 Aug. — Vol. 113, N 2. — P. 482–95.
- Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines / L. T. Goodnough [et al.] // Br J Anaesth. — 2011 Jan. — Vol. 106, N 1. — P. 13–22.
- The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty / J. G. Seo [et al.] // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. — 2012 Jun 24.
- Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study / K. M. Musallam [et al.] // Lancet. — 2011 Oct 15. — Vol. 378, N 9800. — P. 1396–407.
- Patient blood management in Europe / A. Shander [et al.] // Br J Anaesth. — 2012 Jul. — Vol. 109, N 1. — P. 55–68.
- Red cell transfusion in orthopaedic surgery: a benchmark study performed combining data from different data sources / F. Verlicchi [et al.] // Desalvo Blood Transfus. — 2011 Oct. — Vol. 9, N 4. — P. 383–87.
- Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery / L. G. Glance [et al.] // Anesthesiology. — 2011 Feb. — Vol. 114, N 2. — P. 283–92.
- A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care / P. C. Hebert [et al.] // N Engl J Med. — 1999 Feb. — Vol. 340, N 6. — P. 409–17.
- Transfusion practice in hip arthroplasty — a nationwide study / O. Jans [et al.] // Vox Sang. — 2011 May. — Vol. 100, N 4. — P. 374–80.
- Cardone D. Perioperative blood conservation / D. Cardone, A. A. Klein // Eur J Anaesthesiol. — 2009 Sep. — Vol. 26, N 9. — P. 722–29.
- Anti-brinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion / D. A. Henry [et al.] // Cochrane Database of Syst Rev. — 2007 Oct 17. N 4. — CD001886.
- Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials / Y. K. Kagoma [et al.] // Thromb Res. — 2009 Mar. — Vol. 123, N 5. — P. 687–96.
- Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? / P. Zufferey [et al.] // Anesthesiology. — 2006 Nov. — Vol. 105, N 5. — P. 1034–46.
- Epidural vs. lumbar plexus infusions following total knee arthroplasty: randomized controlled trial / A. Campbell [et al.] // Eur J Anaesthesiol. — 2008 Jun. — Vol. 25, N 6. — P. 502–507.
- A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery / D. A. Fergusson [et al.] // N Engl J Med. — 2008 May 29. — Vol. 358, N 22. — P. 2319–31.
- The risk-benefit profile of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery / K. Karkouti [et al.] // Anesth Analg. — 2010 Jan 1. — Vol. 110, N 1. — P. 21–29.
- Blood loss control with two doses of tranexamic acid in a multimodal protocol for total knee arthroplasty / M. Ortega-Andreu [et al.] // Open Orthop J. — 2011 Mar 16. — Vol. 5. — P. 44–48.
- Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline / R. Rossaint [et al.] // Critical Care. — 2010 Apr. — Vol. 14, N 2. — P. R52.
- Аржакова Н. И. Кровесберегающий эффект транексама при эндопротезировании тазобедренного сустава / Н. И. Аржакова, А. И. Бернакевич, Е. В. Шушпанова // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 2009. — № 4. — С. 13–18.
- Эффективность применения транексамовой кислоты для уменьшения кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава / Р. М. Тихилов [и др.] // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 2010. — № 1. — С. 29–34.
- Reduction of blood loss in primary hip arthroplasty with tranexamic acid or fibrin spray. A randomized controlled trial / J. S. McConnell [et al.] // Acta Orthop. — 2011. — Vol. 82, N 6. — P. 660–63.
- Tranexamic acid to reduce blood loss after bilateral total knee arthroplasty: a prospective, randomized double blind study / R. G. MacGillivray [et al.] // J Arthroplasty. — 2011. — Vol. 26, N 1. — P. 24–28.
- One intraoperative dose of tranexamic acid for patients having primary hip or knee arthroplasty / F. E. Ralley [et al.] // Clin Orthop Relat Res. — 2010. — Vol. 468, N 7. — P. 1905–11.
- Use of tranexamic acid is a cost effective method in preventing blood loss during and after total knee re-

- placement / Y. J. Sepah [et al.] // J Orthop Surg Res. – 2011 May. – N 6. – P. 22.
28. Tranexamic acid reduces blood loss and financial cost in primary total hip and knee replacement surgery / E. Irsson [et al.] // Orthop Traumatol Surg Res. – 2012 Sep. – Vol. 98, N 5. – P. 477–83.
29. Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy / C. F. Weber [et al.] // Eur J Anaesthesiol. – 2011 Jan. – Vol. 28, N 1. – P. 57–62.
30. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial / H. Shakur [et al.] // Lancet. – 2010 Jul 3. – Vol. 376, N 9734. – P. 23–32.
31. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury / I. Roberts [et al.] // Cochrane Database of Syst Rev. – 2011. – N 1. – CD004896.
32. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis / K. Ker [et al.]. – 2012 May 17. – N 344. – P. e3054.
33. The blood-saving effect of tranexamic acid in minimally invasive total knee replacement: is an additional preoperative injection effective? / P. C. Lin [et al.] // J Bone Joint Surg Br. – 2012 Jul. – Vol. 94, N 7. – P. 932–36.
34. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients / R. N. Maniar [et al.] // Clin Orthop Relat Res. – 2012 Sep. – Vol. 470, N 9. – P. 2605–12.
35. Tranexamic acid for reduction of blood loss during total hip arthroplasty / N. Imai [et al.] // J Arthroplasty. – 2012 Dec. – Vol. 27, N 10. – P. 1838–43.
36. Снижение периоперационной кровопотери при эндопротезировании крупных суставов / Д. Б. Борисов [и др.] // Общая реаниматология. – 2011. – № 4. – С. 34–37.
37. Выбор режима дозирования транексамовой кислоты при эндопротезировании суставов / Д. Б. Борисов [и др.] // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – Т. 8, № 5. – С. 41–44.
38. Practice patterns in the use of venous thromboembolism prophylaxis after total joint arthroplasty – insights from the multinational Global Orthopaedic Registry (GLORY) / R. J. Friedman [et al.] // Am J Orthop (Belle Mead NJ). – 2010 Sep. – Vol. 39, N 9. – Suppl. – P. 14–21.
39. Complications and functional outcomes after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: results from the Global Orthopaedic Registry (GLORY) / F. Cushman [et al.] // Am J Orthop. – 2010 Sep. – Vol. 39, N 9. – Suppl. – P. 22–28.
40. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis / S. Alshryda [et al.] // J Bone Joint Surg Br. – 2011 Dec. – Vol. 93, N 12. – P. 1577–85.
41. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement / M. Sukeik [et al.] // J. Bone Joint Surg Br. – 2011 Jan. – Vol. 93, N 1. – P. 39–46.
42. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial / I. Roberts [et al.] // Lancet. – 2011 Mar 26. – Vol. 377, N 9771. – P. 1096–101.
43. Ipema H. J. Use of topical tranexamic acid or aminocaproic acid to prevent bleeding after major surgical procedures / H. J. Ipema, M. G. Tanzi // Ann Pharmacother. – 2012 Jan. – Vol. 46, N 1. – P. 97–107.
44. Tranexamic acid given into the wound reduces postoperative blood loss by half in major orthopaedic surgery / C. D. Krohn [et al.] // Eur J Surg Suppl. – 2003 Jul. – N 588. – P. 57–61.
45. Efficacy of intra-articular tranexamic acid in blood loss reduction following primary unilateral total knee arthroplasty / S. P. Roy [et al.] // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. – 2012 Dec. – Vol. 20, N 12. – P. 2494–501.
46. Postoperative blood loss reduction in computer-assisted surgery total knee replacement by low dose intra-articular tranexamic acid injection together with 2-hour clamp drain: a prospective triple-blinded randomized controlled trial / P. Sa-Ngasoonsong [et al.] // Orthop Rev (Pavia). – 2011. – Vol. 3, N 2. – P. e12.
47. Mutsuzaki H. Intra-articular injection of tranexamic acid via a drain plus drain-clamping to reduce blood loss in cementless total knee arthroplasty / H. Mutsuzaki, K. Ikeda // J Orthop Surg Res. – 2012 Sep 29. – Vol. 7. – P. 32.
48. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial / J. Wong [et al.] // J Bone Joint Surg Am. – 2010 Nov 3. – Vol. 92, N 15. – P. 2503–13.
49. Temporary drainage clamping after total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials / T. W. Tai [et al.] // Arthroplasty. – 2010 Dec. – Vol. 25, N 8. – P. 1240–45.
50. Three-hour interval drain clamping reduces postoperative bleeding in total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial / C. Pornrattanamanee Wong [et al.] // Arch Orthop Trauma Surg. – 2012 Jul. – Vol. 132, N 7. – P. 1059–63.

#### Адрес для корреспонденции

163000, Российская Федерация,  
г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 115,  
ФГБУЗ «Северный медицинский клинический  
центр имени Н.А. Семашко»,  
отделение анестезиологии,  
реанимации и интенсивной терапии,  
тел. раб.: 8182 41-10-73,  
e-mail: bor\_d@mail.ru,  
Борисов Дмитрий Борисович

#### Сведения об авторах

Борисов Д.Б., к.м.н., заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр имени Н.А. Семашко».  
Киров М.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет».

Поступила 29.04.2013 г.