

UDC: 616-089.615-065.166-06:616-005.6-084-085.273]-053.2

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.137-144](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.137-144)

Received: May 19, 2023

Accepted: October 12, 2023

## Застосування антифібринолітичної терапії у періопераційному періоді у дітей та дорослих

**Фарина Любов, Біляєв Андрій**Кафедра дитячої хірургії, анестезіології, ортопедії та травматології  
НУОЗ ім. П.Л. Шупика, Україна**Address for correspondence:**

Faryna Liubov

E-mail: [liubovfaryna02@gmail.com](mailto:liubovfaryna02@gmail.com)

**Анотація:** перебіг оперативних втручань у дітей можуть ускладнюватися розвитком періопераційної кровотечі. Застосування препаратів із антифібринолітичною дією зменшує та превентує розвиток інтраопераційної крововтрати у дорослих та пацієнтів дитячого віку. Антифібринолітичні препарати такі, як транексамова кислота (ТКК) проявила свою ефективність у якості зменшення обсягу періопераційної крововтрати, трансфузії у дорослих пацієнтів та дітей при травмі, кардіохірургічних та великих ортопедичних втручань. Проте використання даного препарату у категорії пацієнтів високого ризику та у навантажувальних дозах > 100 мг/кг може асоціюватися із розвитком тромбоемболічних та судомних ускладнень. Однією із переваг застосування амінокапронової кислоти (АКК) є її широка доступність, вартість і водночас ефективність. Порівнюючи ефективність лізинових похідних у пацієнтів із краніостенозом A. Vorst, C. Vonfield зазначають, що при використанні АКК в порівнянні із ТКК підвищується рівень інтраопераційної крововтрати ( $21 \pm 13$  vs.  $17 \pm 10$ ), проте статистично вона не є значима. Апротинін, у якості препарату для зменшення крововтрати у кардіохірургічних пацієнтів в порівнянні із лізиновими похідними, являється більш ефективним для зниження періопераційної крововтрати. Проте після дослідження The Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART) (Fergusson D. et al. 2008) є обмежено доступний у багатьох країнах через високу кількість тромбоемболічних ускладнень та підвищену смертність. На даний момент активно досліджуються протизапальні властивості не лише апротиніну, а й ТКК та АКК.

**Ключові слова:** Антифібринолітичні агенти, гемостатичні препарати, транексамова кислота, амінокапронова кислота, апротинін, періопераційна крововтрата, інтраопераційна крововтрата, кровотеча, періопераційний період.

**Вступ**

Розвиток інтраопераційної кровотечі є одним із частих ускладнень у дитячій хірургії при ортопедичних, кардіохірургічних, торакальних, нейрохірургічних та інших видах оперативних втручань. У свою чергу, масивна періопераційна кровотеча та застосування компонентів крові асоціюється із збільшен-

ням рівнем захворюваності та смертності. Для превенції та адекватного менеджменту кровотечі, що в подальшому знижує ризик смерті та додаткові фінансові витрати для лікувальних установ створена програма гемоуправління пацієнта (Florentino-Pineda I. et.al. 2004).

Дана стратегія будується на трьох основних аспектах: лікування анемії у передопе-

раційному періоді, мінімізація інтраопераційної крововтрати і підвищення толерантності до анемії. Згідно даної програми, для запобігання розвитку або прогресування інтраопераційної крововтрати лікар анестезіолог може застосовувати декілька напрямків роботи (таблиця 1). Згідно стратегії гемоуправління у пацієнта з метою попередження розвитку та зупинки періопераційної кровотечі можна застосовувати препарати з антифібринолітичною дією (Maniatis A. et. al. 2011).

**Таблиця 1** Анестезіологічні аспекти програми гемоуправління пацієнта для запобігання розвитку та прогресування інтраопераційної крововтрати

Мінімізація кровотечі	Оптимізація стійкості до анемії
Ретельний гемостаз	Покращення серцевого викиду
Застосування методів для аутогемотрансфузії (cell-saver)	Оптимізація вентиляції та оксигенації пацієнта
Нормотермія	
Фармакологічна гемостатична терапія	

Застосування антифібринолітичних препаратів є компонентом фармакологічної гемостатичної терапії, що спрямована на купування активності фібринолітичної системи, стабілізацію фібринового згустку і таким чином зменшенням об'єму крововтрати. На жаль, у дитячій практиці, у порівнянні із дорослою, існує проблема у виборі препарату, а також ефективного та безпечного дозування терапії при різних оперативних втручаннях.

#### Мета

Метою даного огляду є аналіз проведених досліджень щодо ефективності, безпеки та вибору антифібринолітичних препаратів у пацієнтів дорослого та дитячого віку з наявною хірургічною патологією.

#### Матеріали та методи дослідження

З метою визначення ефективності та безпеки антифібринолітичних препаратів було проаналізовано статті, гайдлайни та публікації, що присвячені вивченню застосування ан-

тифібринолітиків у періопераційний період. Пошук даних публікацій проводився за базами даних PubMed, Google Scholar.

#### Огляд і обговорення

Питання періопераційного застосування препаратів з антифібринолітичною дією активно досліджується у категорії дорослих пацієнтів. Існують декілька важливих рекомендацій щодо застосування антифібринолітичних препаратів у пацієнтів дитячого та дорослого віку.

Рекомендації із програми гемоуправління у пацієнта (Австралія 2012)
Згідно рекомендації від програми гемоуправління пацієнтів застосування ТКК є рекомендованою у дорослих пацієнтів при кардіохірургічних втручаннях (Grade A).
Дорослим пацієнтам, яким проводяться не кардіохірургічне втручання, проте із значною крововтратою (очікується, що об'єм крововтрати буде достатнім, щоб призначити замісну терапію), рекомендоване внутрішньовенне введення ТКК (Grade B).
Внутрішньовенне застосування АКК є рекомендованим у пацієнтах дорослого віку, яким проводиться кардіохірургічне оперативне втручання (Grade C).
Існують докази ефективності застосування АКК у зниженні періопераційної крововтрати та частоти проведених трансфузій (Grade C).

Основні положення гайдлайну з приводу менеджменту пацієнтів із масивною періопераційною крововтратою стосуються призначень ТКК у дорослих. Зокрема, ТКК рекомендують застосовувати при кардіохірургічних, великих ортопедичних та нейрохірургічних втручаннях з профілактичною та лікувальною метою у вигляді болюсного в/в введення та підтримуючої інфузії протягом оперативного втручання. Також ТКК рекомендують застосовувати при онкохірургічних гінекологічних та оперативних втручань на простаті, як в парентеральному, так і в топічному варіанті введення.

Однією із особливостей даного гайдлайну є включення пацієнтів дитячого віку стосовно застосування антифібринолітичної терапії. Зважаючи на це, рекомендується профі-

лактичне призначення антифібринолітичних препаратів у новонароджених та дітей, яким проводяться некардіохірургічні оперативні втручання, що асоційовані з високим ризиком розвитку кровотечі для зниження потреби у трансфузії та об'єму крововтрати. (Kietai S., Ahmed A., Afshar A., et al. 2022).

### **Транексамова кислота**

Антифібринолітичні препарати класифікуються як лізинові (ТКК та АКК) та нелізинові похідні (апротинін).

ТКК – це синтетичний дериват амінокислоти лізину, який конкурентно інгібує лізин-зв'язуючі ділянки на молекулі плазміногену, таким чином запобігає активації плазміну, що призводить до стабілізації фібринового згустка (Levy J. 2010). Свою ефективність ТКК продемонструвала у періопераційному періоді у пацієнтів із політравмою та при великих оперативних втручаннях (Australian Public Assessment Report for Tranexamic Acid. 2010)

У пацієнтів дорослого віку застосування ТКК допустиме у навантажувальних дозах внутрішньовенно 10 мг/кг (максимально 1 г) кожні 8 год. та у підтримуючій дозі 1 г протягом 8 год. Для дітей рекомендована навантажувальна дозах внутрішньовенній формі становить від 10 мг/кг до 15 мг/кг, проте у інструкціях відсутнє підтримуюче дозування у такої категорії пацієнтів.

В одному із найбільших досліджень з приводу визначення ефективності призначення ТКК – Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2 (CRASH-2), були включені пацієнти з політравмою. ТКК призначалася у навантажувальній дозі 1 г та у підтримуючій 1г протягом 8 год. Згідно результатів дослідження, у групі застосування ТКК відмічалася значиме зниження летальності у порівнянні із групою застосування плацебо ( 1463 [14,5%] vs 1613 [16,0%]; RR 0,91, 95% CI 0,85-0,97; p= 0,0035). Ризик смерті внаслідок кровотечі також значимо нижчий у групі призначення антифібринолітичного препарату ( 489 [4,9%] vs 574 [5,7%]; RR 0,85, 95% CI 0,76-0,96; p=0,0077). Також у даному дослідженні не відмічається підвищення інцидентів тромбоемболічних ускладнень у групі застосування ТКК у по-

рівнянні із групою плацебо (The CRASH -2 trial collaborators 2010) .

У аспекті визначення ефективності призначення ТКК у пацієнтів із травматичним ушкодженням головного мозку було проведене дослідження Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Head Injury-3 (CRASH-3). Автори зазначають, що призначення ТКК у перші 3 години після травми значно знижується рівень смертності, проте лише у пацієнтів із легким та середнім травматичним ушкодженням головного мозку (RR 0,78[95%CI 0,64–0,95]) у порівнянні із важким ушкодженням (0,99 [0,91–1,07]). Частота виникнення тромбоемболічних (RR 0,98 (0,74–1,28) та судомних ускладнень (1,09 [95% CI 0,90–1,33]) була схожою у контрольній та досліджуваній групі (The CRASH-3 trial collaborators 2019).

У пацієнтів дитячого віку, які перенесли кардіохірургічні та оперативні втручання з приводу сколіозу, ТКК помітно знизилася обсяг трансфузії еритроцитарної маси та періопераційної крововтрати (Tzortzopoulou A. et al. 2008). Схожий ефект від призначення ТКК отримали у пацієнтів дитячого віку із краніосиностозом (King M. et al. 2022, Goobie S. et al. 2011). Оптимальна доза призначення залишається все ще не точною, адже існує широкий діапазон навантажувальної дози ( від 10 до 100 мг/кг) та підтримуючої ( 1-10 мг/кг/год.) (Chauhan S. et al. 2004).

Актуальним питанням є дослідження протизапальних властивостей антифібринолітичних препаратів, зокрема ТКК та АКК. Активний плазмін розщеплює білки комплементу і тим самим посилює запалення. Barrett Ch., Moore H. et al. зазначають, що оскільки ТКК не інгібує урокіназний шлях активації плазміногену автори вважають, що призначення ТКК може або інгібувати або посилювати утворення прозапального комплементу Va у залежності від способу активації плазміногену.

### **Амінокапронова кислота**

Дитячій та дорослій практиці у якості антифібринолітичного препарату також застосовується АКК, що чинить блокуючу дію на перетворення плазміногену у плазмін за рахунок блокування лізин-зв'язуючих ділянок,

що знаходяться на плазміногені. Таким чином, пригнічується протеолітична дія плазміну на полімеризований фібриновий згусток та блокується глікопротеїновий рецептор Іb, що знаходиться на поверхні тромбоцитів. АКК, у внутрішньовенній формі призначається, у дорослих в навантажувальній дозі 4-5 г протягом 1 год. та у випадку кровотечі, що продовжується у підтримуючій – 1 г/годину не перевищуючи максимальну добову дозу у 30 г. Для дітей у якості профілактики та лікування кровотечі, що виникла внаслідок підвищеної активності фібринолітичної системи рекомендується доза у 100 мг/кг/добу (Ortmann E. et al. 2013).

АКК знижує обсяг та частоту трансфузій у пацієнтів дитячого віку, яким проводяться кардіохірургічної оперативні втручання із застосування штучного кровообігу до такого висновку приходять автори G. Williams, S. Bratton et. al. (2009). Також свою ефективність АКК представила у пацієнтів старшого дитячого віку оперованим з приводу ідіопатичного сколіозу (Florentino-Pineda I. et al. 2004) та краніостенозу (Hsu G. et al. 2016).

#### **Апротинін**

Ще одним компонентом антифібринолітичної терапії являється інгібітор серинових протеаз – апротинін. За своїм механізмом дії – пригнічує фібриноліз через інгібування вільного плазміну. Апротинін підвищує рівень  $\alpha$ -2 антиплазміну та інгібує активатора плазміногену із зниженням виділення тканинного активатора плазміногену ендотеліальними клітинами (Day J. et al. 2006, Bradfield J. et al. 2003).

Після того, як апротинін був найпопулярнішим антифібринолітичним препаратом в 1990 та ранніх 2000 роках після проведеного обсерваційного дослідження The Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART) (Fergusson D. et al. 2008) призвело до вилучення апротиніну з ринку у 2007 р. Тим часом недоліки, що виявлені в даному дослідженні, а також повторний аналіз доступних даних призвели до переоцінки профілю ризику та користі. Внаслідок цього апротинін було повторно схвалено в Канаді в 2011 році та в Європі в 2012 році.

При застосуванні апротиніну відмічається зниження інтраопераційної кровотечі близько

у 50% пацієнтів в періопераційному періоді, зокрема при застосуванні екстракорпоральних методик при кардіохірургічних втручаннях та трансплантації печінки. Проте, застосування препарату може асоціюватися із підвищеним ризиком розвитку ниркової недостатності, інфаркту міокарду та ішемічного інсульту у порівнянні із призначенням препаратів із блокуючою здатністю перетворення плазміногену у плазмін (Katzung V. et al. 2005). Апротинін може проявляти численні біологічно значущі ефекти, послаблюючи запальну відповідь. Кілька досліджень показали, що високі дози апротиніну можуть пригнічувати вивільнення прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), інтерлейкіну-6 (IL-6) та інтерлейкіну -8 (IL-8) (Khan T. et al. 2005). Апротинін може діяти як на прозапальні, так і на протизапальні цитокіни, спричинені ішемією/реперфузійним пошкодженням, яке пов'язане із застосуванням штучного кровообігу (Buerke M. et al. 2007), але точні механізми дії апротиніну потребують подальшого уточнення (Brown J. et al. 2009).

#### **Ускладнення від застосування антифібринолітичних препаратів**

Основна мета призначення препаратів із інгібуючою дією на фібриноліз полягає у стабілізації фібринового згустку та тим самим розвитку гіперкоагуляції. На противагу положенням про потенційний протромботичний ефект, у багатьох дослідженнях із вивченням безпеки антифібринолітичних препаратів, не відмічається значна різниця між контрольними та досліджуваними групами у виникненні тромбозів. У пацієнтів, які перенесли ортопедичні втручання, не відмічається підвищення випадків венозного тромбоемболізму у групі застосування ТКК у порівнянні із пацієнтами, що не отримували антифібринолітичні препарати (Sukeik M. et al. 2011, Alshryda S. et al. 2011, Alshryda S. et al. 2014).

При аналізі 23 досліджень, у яких було залучено 1407 пацієнтів у періопераційному періоді з приводу трансплантації печінки, яким з метою зниження кровотечі та застосувань трансфузійної терапії, застосовувалися ТКК чи апротинін, не відмічається підвищеного ризику у тромбозах печінкової артерії, веноз-

них тромбоемболій чи періопераційної смертності (Molenaar I. et al. 2007).

Одним із ускладнень при використанні ТКК є розвиток судом. На даний час, ТКК не є протипоказаною у пацієнтів із судомною активністю, за умови застосування даного препарату у безпечному дозовому терапевтичному профілі. Судоми, що розвивалися після введення тра-нексамової кислоти були зафіксовані при застосуванні високих доз препарату (100 мг/кг) та у пацієнтів високого ризику, яким проводилися кардіохірургічні втручання із застосуванням штучного кровообігу. До високого ризику також належать пацієнти із наявними захворюванням нирок та обтяженим неврологічним анамнезом. Механізм розвитку судом при застосуванні ТКК ймовірно пов'язаний із конкурентним антагонізмом гліцину і рецепторів гамма-аміномасляної кислоти, що інгібують нейротрансмісію (Kratzer S. et al. 2014).

Для визначення причин розвитку післяопераційного судомного нападу J. Sharma, R. Ratzhelson et al. проведено ретроспективне дослідження 11 529 пацієнтів дорослого віку, яким було проведено кардіохірургічне втручання із застосуванням штучного кровообігу. Загалом у 100 пацієнтів (0,9%) відмічався розвиток судомного нападу і післяопераційному періоді. Згідно результатів досліджень, автори приходять до висновку, що призначення ТКК у дозі понад 80 мг/кг являється одним із модулюючих фактором, що впливає на розвиток післяопераційного судомного нападу (OR 14,3, 95% CI 5.5-36,7; p<0,001) (Sharma V. et al. 2013).

Редакторами кохренівської групи було проаналізовано у достатній мірі досліджень із визначенням ефективності застосувань препаратів із антифібринолітичної дією. При мета-аналізі 18 досліджень (1342 учасника) із призначенням ТКК у періопераційному періоді редакторами кохренівської групи зроблено висновок, що даний антифібринолітик знижує об'єм застосування еритроцитарної маси на 34% (RR=0.66: 95%CI: 0.54 to 0.81). Із 61 дослідження із застосування аprotиніну (7027 учасників) визначено, що призначення даного антифібринолітичного препарату знижує рівень трансфузії еритроцитарної маси близько на 30% (RR=0.70: 95%CI: 0.64 to 0.76). Також аprotинін знижує потребу у повторному оперативному втручанні в результаті кровотечі (RR=0.40: 95%CI: 0.25 to 0.66). Щодо побічних ефектів із призначенням аprotиніну, автори не знаходять асоціації із призначенням аprotиніну та підвищенням ризиком тромбоемболічних подій (RR=0.64: 95%CI: 0.31 to 1.31) та розвитком ниркової недостатності (RR=1.19: 95%CI: 0.79 to 1.79).

У аспекті дослідження АКК редакторами було проаналізовано 4 дослідження із залученням 208 учасників. Згідно даних дослідження призначення АКК відмічалось статистично не значимим зниженням трансфузії еритроцитарної маси (RR=0.48: 95%CI: 0.19 to 1.19) (Henry D. et al. 2007).

Зважаючи на проаналізовані дослідження, нижче наведені переваги та недоліки антифібринолітичних препаратів:

Антифібринолітичний препарат	Переваги	Недоліки
ТКК	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Висока доказовість з приводу низького тромбоемболічного ризику у пацієнтів при аортокоронарному шунтуванні;</li> <li>– Висока доказовість ефективності у пацієнтів при кардіохірургічних втручаннях у аспекті зниження інтраопераційної крововтрати і застосування трансфузій.</li> <li>– У пацієнтів із травмою застосування ТКК асоціювалося із зниженням летальності внаслідок кровотечі одночасно з рівноцінним показником тромбоемболічних ускладнень із групою плацебо.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Більш дороговартісна в порівнянні із АКК</li> <li>– Епілептогенний потенціал</li> <li>– Високий рівень судомної активності при застосуванні кардіоплегії</li> <li>– потребує корекції дози при нирковій недостатності</li> </ul>

Антифібринолітичний препарат	Переваги	Недоліки
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ефективне місцеве застосування;</li> <li>– Відсутність істотних метаболітів;</li> <li>– Категорія В у вагітних.</li> </ul>	
АКК	<ul style="list-style-type: none"> <li>– знижує об'єм та частоту трансфузій у пацієнтів дитячого віку, яким проводяться кардіохірургічної оперативні втручання із застосування штучного кровообігу;</li> <li>– ефективність призначення у періопераційному періоді у дітей із краніостенозом та сколіозом;</li> <li>– Низька вартість у порівнянні із ТКК і апротиніном;</li> <li>– Широка доступність;</li> <li>– Ефективне місцеве застосування</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– категорія С у вагітних – асоціюється з фетальним гаспінг синдромом у новонароджених доношених та передчасно народжених дітей.</li> </ul>
Апротинін	<ul style="list-style-type: none"> <li>– у групі ортопедичних пацієнтів не відмічалось підвищення інцидентів тромбоемболічних ускладнень;</li> <li>– Протизапальний ефект;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– У порівнянні із лізиновими аналогами при застосуванні апротиніну відмічалось зниження випадків розвитку масивної кровотечі, проте рівень летальності був вищим.</li> <li>– Можлива анафілактична реакція при застосуванні;</li> <li>– Можливий більший ризик розвитку дисфункції нирок в порівнянні із лізиновими аналогами;</li> <li>– Вища вартість та менша доступність в порівнянні із лізиновими аналогами</li> <li>– Лімітоване застосування у Великій Британії, Швеції, Нідерландах, Канаді.</li> </ul>

### Висновки

Оперативні втручання у дітей та дорослих можуть ускладнюватися розвитком інтраопераційної та післяопераційної крововтрати. Застосування препаратів із інгібуючою дією на фібриноліз у періопераційному періоді є ефективним методом для запобігання та лікування крововтрати. Згідно з проаналізованими дослідженнями та гайдлайнами, ТКК та АКК ефективні при застосуванні у дітей та дорослих під час ортопедичних, нейрохірургічних та кардіохірургічних втручаннях та у пацієнтів із політравмою. Одним із відкритих питань залишається визначення оптимальних дозувань у підтримуючій терапії антифібринолітичних препаратів у дітей. При застосуванні апротиніну відмічається зниження інтраопераційної кровотечі при кардіохірургічних втручаннях та трансплантації печінки.

Проте остаточного рішення з приводу ефективної та безпечної дози при застосуванні даного препарату в періопераційному періоді у дітей немає. Зважаючи на вище висвітлені дослідження та рекомендації, вивчення ефективності та безпечності застосування антифібринолітичної терапії у пацієнтів дитячого віку з наявною хірургічною патологією потребує подальшого дослідження.

### Фінансування

Дане дослідження не отримало фінансування.

### Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

### Згода на публікацію

Згоду на публікацію надано.

### ORCID ID та внесок авторів

[0009-0008-7383-2699](https://orcid.org/0009-0008-7383-2699) (A, B, C, D, E) Liubov

Faryna

0000-0003-3913-2900 (A, E, F) Andriy Biliaiev analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – A – Research concept and design, B – Final approval of article Collection and/or assembly of data, C – Data

### Література

Alshryda S., Sarda P., Sukeik M., et al. (2011) Tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 93:1577–85. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.93B12.26989>

Alshryda S., Sukeik M., Sarda P., et al. (2014) A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J* 96-B:1005–15. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B8.33745>

Anonymous. (2021) Patient Blood Management Guidelines: Module 2 – Perioperative. Canberra, Australia: National Blood Authority P-53-60.

Australian Public Assessment Report for Tranexamic Acid. Australian Government. Department of Health and Aging. Therapeutic Goods Administration. December 2010. p3–137.

Bradfield J., Bode A. (2003) Aprotinin restores the adhesive capacity of dysfunctional platelets. *Thromb. Res.* 109, 181–188. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(03\)00182-8](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(03)00182-8). PMID: 12757772.

Brown J., Andrew W.J., et al. (2009) Anti-Inflammatory Effect of Aprotinin: A Meta-Analysis *The Journal of ExtraCorporal Technology* 41:79–86. PMID: PMC4680210

Buerke M., Pruefer D., Sankat D., et al. (2007) Effects of aprotinin on gene expression and protein synthesis after ischemia and reperfusion in rats *Circulation* 116(11 Suppl):I121-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680249>.

Chauhan S., Bisoi A., Kumar N., et al. (2004) Dose comparison of tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 12:121 – 124. <https://doi.org/10.1177/021849230401200208>.

Day J., Taylor K., Lidington E., et al. (2006) Aprotinin inhibits proinflammatory activation of endothelial cells by thrombin through the protease-activated receptor 1. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131(1):21-7. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.08.050>.

Fergusson D., Hébert P., Mazer C., et al. (2008) A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery (BART). *N Engl J Med.* 358(22):2319–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802395>.

Florentino-Pineda I., Thompson G., Poe-Kochert C., et al. (2004). The effect of amicar on perioperative blood loss in idiopathic scoliosis: the results of a prospective, randomized double-blind study. *Spine*; 29: 233–8. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000109883.18015.b9>

Goobie S., Haas T. (2016). Perioperative bleeding management in pediatric patients. *Curr Opin Anaesthesiol* ; 29:352–358. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000308>

Goobie S., Meier P., Pereira L., et al. (2011) Efficacy of tranexamic acid in pediatric craniostomy surgery: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*; 114:862 – 871. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318210fd8f>.

Henry D., Carless P., Moxey A., et al. (2007). Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4):CD001886.

Hsu G., Taylor J., Fiadjoe J., et al. (2016) Aminocaproic acid administration is associated with reduced perioperative blood loss and transfusion in pediatric craniofacial surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 60 158–165. <https://doi.org/10.1111/aas.12608>

Jansen N., Bollen C.. (2009) The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: a meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:182. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181956d61>

Katzung B., Masters S., Trevor J., et al. *Basic & Clinical Pharmacology* 12th Edition Section 6, p– 616-617

Khan T., Bianchi C., Voisine P. et al.(2005). Aprotinin inhibits protease-dependent platelet aggregation and thrombosis. *Ann. Thorac. Surg.* 79, 1545–1550. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.11.006>

Kietaibl S., Ahmed A., Afshar A., et al. (2022) Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology second update 2022. *Eur J Anaesthesiol* 2023; 40:226–304. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001803>

King M., Staffa S., Stricker P., et al. (2022) Safety of antifibrinolytics in 6583 pediatric patients having craniostomy surgery: A decade of data reported from the multicenter Pediatric Craniofacial Collaborative Group Vol 32, 12: 1339-1346. <https://doi.org/10.1111/pan.14540>

Kratzer S., Irl H., Mattusch C., et al.(2014) Tranexamic acid impairs gamma-aminobutyric acid receptor type A-mediated synaptic transmission in the murine amygdala: a potential mechanism for drug-induced seizures? *Anesthesiology* ; 120:639–649. <https://doi.org/10.1097/aln.000000000000103>

Levy J. (2010). Antifibrinolytic therapy: new data and new concepts. *Lancet*; 376:3–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60939-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60939-7)

- Maniatis A., Earnshaw P., Benoni G., et al. (2011) Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guideline. *Br J Anaesth.* Jan;106(1):13-22. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq361>
- Molenaar I., Warnaar N., Groen H., et al. (2007) Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 7:185–94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01591.x>
- Nilsson I. (1980) Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 14:41–47.
- Ortmann E., Besser M., Klein A. (2013) Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *Br J Anaesth* ; 111:549–563. <https://doi.org/10.1093/bja/aet154>
- Sharma V., Katznelson R., Jerath A., et al. (2013) The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients. *Anaesthesia*; 69: 124–30. <https://doi.org/10.1111/anae.12516>
- Sukeik M., Alshryda S., Haddad F., et al. (2011) Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 93:39–46. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.93B1.24984>
- The CRASH-2 trial collaborators (2010) 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. *The Lancet* Vol. 376 P-23-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60835-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60835-5)
- The CRASH-3 trial collaborators (2019) Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* Vol.394 P1713-1723. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32233-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32233-0)
- Tzortzopoulou A., Cepeda M., Schumann R., et al.(2008) Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD006883.

## Use of antifibrinolytic therapy in the perioperative period in children

Faryna Liubov, Biliaiev Andriy

Department of Pediatric surgery, anesthesiology, orthopedics and traumatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Address for correspondence:

Faryna Liubov

E-mail: [liubovfaryna02@gmail.com](mailto:liubovfaryna02@gmail.com)

**Abstract.** *The course of surgical interventions in children can be complicated by the development of perioperative bleeding. The use of drugs with antifibrinolytic action reduces and prevents the development of intraoperative blood loss in adults and children. Antifibrinolytic drugs such as tranexamic acid have been shown to be effective in reducing perioperative blood loss, transfusion in adult patients and children in trauma, cardiosurgical and major orthopedic interventions. However, the use of this drug in the category of high-risk patients and in loading doses > 100 mg/kg may be associated with the development of thromboembolic and convulsive complications. One of the advantages of using aminocaproic acid is wide availability, cost and, at the same time, effectiveness. Comparing the effectiveness of lysine derivatives in patients with craniosynostosis, A.Borst and C. Bonfield note that when using aminocaproic acid compared to tranexamic acid, the level of intraoperative blood loss increases ( $21 \pm 13$  vs.  $17 \pm 10$ ), but it is not statistically significant. Aprotinin, as a drug for reducing blood circulation in cardiosurgical diseases in comparison with lysine derivatives, is more effective for reducing perioperative blood. After The Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART) (Fergusson D. et al. 2008) aprotinin is limited in many countries because of the high rate of thromboembolic complications and increased mortality. Currently, the anti-inflammatory properties of not only aprotinin, but also tranexamic and aminocaproic acids are being actively investigated.*

**Keywords:** [Antifibrinolytic Agents](#), [Hemostatics](#), [Tranexamic Acid](#), [Aminocaproic Acid](#), [Aprotinin](#), [Hemorrhage](#), [Perioperative Period](#).



Copyright: © 2022 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an **open access** article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)