

**ТАБЛИЦА 2.**

Сроки активизации больных

Группа больных	Сроки пробуждения (мин)	Сроки перевода на спонтанное дыхание (мин)	Сроки экстубации (мин)
I группа	43,45 ± 2,08	83,10 ± 2,78	182,10 ± 4,94
II группа	34,00 ± 2,4*	52,50 ± 2,27*	108,00 ± 3,27*
III группа	36 ± 2,15*	54 ± 2,58*	114 ± 4,95*

**Примечание:** \* – достоверное отличие исследуемых групп по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что действие озонированного искусственного кровообращения достигало своего максимума ко 2-му этапу исследования, а мексикора к 3–4-му этапам.

При анализе показателей, характеризующих нарушение функции печени в послеоперационном периоде (АлАт, АсАт, содержание общего билирубина) (анализы забирались сразу после перевода в отделение реанимации и на 2-е сутки послеоперационного периода), обнаружено, что у больных исследуемых групп реже встречались нарушения биохимических показателей, характеризующих функцию печени, чем у больных группы сравнения (таблица 1).

В таблице 2 представлены средние значения сроков пробуждения, перевода на спонтанное дыхание и экстубации больных исследуемых групп. Исследуемые группы больных не имели отличий по методикам проведения анестезиологического пособия и дозировкам вводимых препаратов.

Как видно из таблицы, у больных в группах, где применялся мексикор и проводилось озонированное ИК, достоверно быстрее восстанавливалось сознание, адекватное самостоятельное дыхание, значительно сокращалось время до экстубации, по сравнению с больными контрольной группы.

УДК 615.27:616.12-089

## ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ В КАРДИОХИРУРГИИ

А.Л. Максимов<sup>1</sup>, С.А. Мамаева<sup>1</sup>, В.В. Пичугин<sup>2</sup>, В.М. Бобер<sup>1</sup>, С.Е. Домнин<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород,

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Максимов Антон Леонидович – e-mail: maximoval@mail.ru

Целью исследования явилось проведение сравнительной оценки различных методик использования транексамовой кислоты (ТК) во время операций с искусственным кровообращением (ИК). В материал исследования включен 81 взрослый пациент. Всем больным проводились операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения. В обеих группах в первые сутки после операции не были зарегистрированы тромбоэмболические осложнения, а также развитие ОИМ и ОНМК. Существенного нарушения прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза зарегистрировано не было. Показатели МНО, АПТВ и АСТ через 10 минут после введения протамина находились в пределах нормы, что говорит об адекватно проведенной гепаринотерапии, отсутствии повышенного потребления факторов свертывания во время операции и достаточной нейтрализации гепарина протамином по окончании ИК. Согласно проведенным исследованиям было отмечено существенное уменьшение показателя АСТ после введения болюса ТК. Применение высоких доз транексамовой кислоты снижало объем послеоперационной кровопотери, сокращало объем трансфузий препаратов крови, не увеличивало количества больных с гепаринрезистентностью и существенно не влияло на функцию почек.

**Ключевые слова:** транексамовая кислота, профилактика коагулопатий в кардиохирургии, операции с искусственным кровообращением.

### Выводы

1. Использование озона и мексикора в процессе ИК улучшает показатели КТФК, вызывая более быструю нормализацию основных показателей после ИК, при этом действие озонированного искусственного кровообращения достигало своего максимума ко 2-му этапу исследования, а мексикора к 3–4-му этапам.

2. Применение озонированного ИК и мексикора в процессе ИК снижает выраженность нарушений биохимических показателей, характеризующих функцию печени в послеоперационном периоде.

3. Использование озона и мексикора в процессе ИК способствует более ранней активизации больных в послеоперационном периоде.

МА

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бояринов Г.А., Соколов В.В. Озонированное искусственное кровообращение (экспериментальное обоснование и результаты клинического применения). Н. Новгород: Покровка, 1999. 318 с. – ISBN 5-89259-022-4.

Boyarinov G.A., Sokolov V.V. Ozonirovannoe iskusstvennoe krovoobraschenie (eksperimentalnoe obosnovanie i rezultaty klinicheskogo primeneniya). N. Novgorod: Pokrovka, 1999. 318 s. – ISBN 5-89259-022-4.

2. Бархоткина Т.М., Томашевский Р.С. Метод оценки озонотерапии. Медицинский альманах. 2013. № 3 (27). С. 31-32.

Barhotkina T.M., Tomashevskiy R.S. Metod otsenki ozonoterapii. Meditsinskiy almanah. 2013. № 3 (27). S. 31-32.

3. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. и др. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Лечащий врач. 2003. № 2.

Golikov A.P., Boytsov S.A., Mihin V.P. i dr. Svobodnoradikalnoe okislenie i serdechno-sosudistaya patologiya: korrektsiya antioksidantami. Lechaschiy vrach. 2003. № 2.

Goal of the research is carrying out comparative evaluation of various methods of applying tranexamic acid (TA) during surgeries with artificial circulation. Research material includes 81 adult patients. All the patients underwent open heart surgeries under conditions of artificial circulation. In both groups during first day and night after the surgery no thromboembolic complications were registered, as well as development of AMI (Acute Myocardium Infarction) and ACVA (Acute Cerebrovascular Accident). No sufficient disorder of procoagulant and thrombotic hemostasis links was registered. Indicators of INR (International Normalization Ratio), APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) and aspartate aminotransferase in 10 minutes after administration of protamine are within the norm, which testifies of adequate heparin therapy, lack of increased consumption of coagulation factors during the surgery and adequate neutralization of heparin by protamine upon completion of ABC (Artificial Blood Circulation). In accordance with the carried out research sufficient reduction of aspartate aminotransferase indicator was noted after administration of TA bolus. Application of high doses of tranexamic acid reduced the volume of post-surgery loss of blood, reduced the volume of blood preparation transfusion, did not increase the number of patients with heparin resistance and did not influence kidneys function sufficiently.

**Key words:** tranexamic acid, prophylaxis of coagulopathies in cardiosurgery, surgeries with artificial blood circulation.

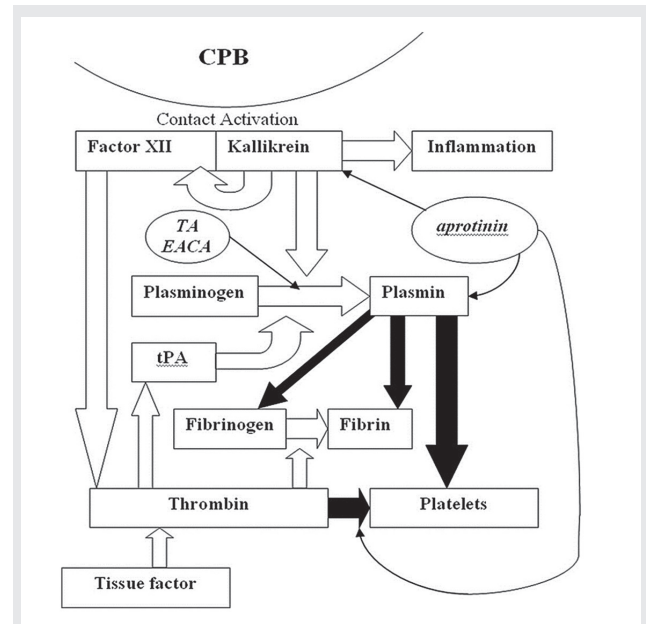
### Актуальность

В течение последних 20 лет уделяется большое значение снижению использования компонентов гемологичной крови в хирургической практике. Это связано с дефицитом компонентов крови в лечебной сети и наличием пост-трансфузионных осложнений и отсроченного характера. На сегодняшний день существуют различные альтернативы аллогемотрансфузии: изоволемическая гемодилюция, аппаратная реинфузия аутоэритроцитов, предоперационный забор и хранение крови больного. Вместе с тем, внедрение в клиническую практику новых гемостатических препаратов – системных антифибринолитиков – значительно расширяет возможности врачей-клиницистов в сфере кровосбережения.

Причинами нарушений системы гемостаза при проведении операций на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) и в раннем послеоперационном периоде являются: исходное нарушение состояния свертывающей системы, вызванное заболеванием или приемом антикоагулянтов и/или дезагрегантов; дефицит факторов свертывания крови; тромбоцитопения и нарушение функциональной способности тромбоцитов; остаточное воздействие антикоагулянтов; гемодилюция; гиперфибринолиз.

Активацию фибринолитической системы во время искусственного кровообращения вызывают как контакт крови с чужеродной поверхностью, так и механическая травма форменных элементов крови, а также неспецифические реакции воспаления, активирующие свертывающую систему. Система гемостаза является уравновешенной системой. Для борьбы с гиперкоагуляцией запускается каскад реакций сериновых протеаз фибринолитической системы. Данная активация фибринолитической системы необходима как средство защиты от повышенного тромбообразования. При недостаточной концентрации в крови физиологических ингибиторов (ингибитора активатора плазминогена 1 – plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) и  $\alpha$ 2-антиплазмина) вследствие их повышенного потребления каскад фибринолитической системы становится неуправляем, что приводит к гиперфибринолизу (рис. 1). Получается замкнутый круг, который приводит к неуправляемому потреблению прокоагулянтов и плазминогена, что усиливает кровотечение [1–4].

Наличие адекватной гепаринотерапии и угнетения излишнего действия фибринолитической системы во время проведения операции в условиях искусственного кровообращения является основным звеном профилактики послеоперационных кровотечений [5]. В настоящее время основными препаратами-ингибиторами фибринолиза являются аналоги лизина –  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота ( $\epsilon$ -АКК) и транексамовая кислота (ТК), а также ингибитор сериновых протеаз – аprotинин. С 2008 года использование аprotинина в кардиохирургии было приостановлено на основании промежуточного анализа рандомизированного исследования BART. Данное исследование выявило увеличение



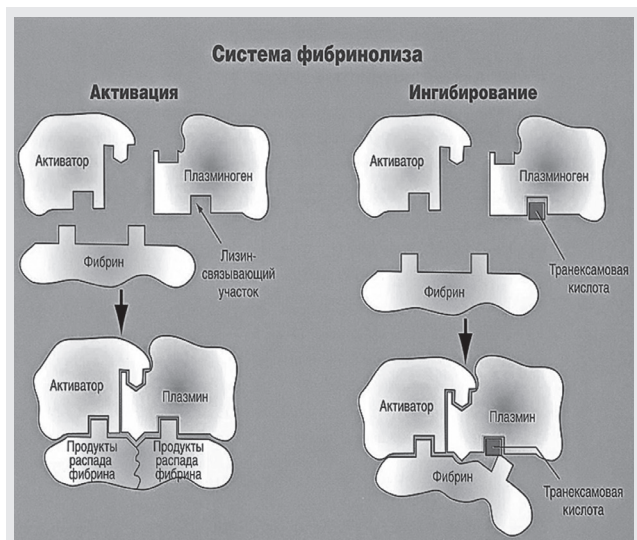
**РИС. 1.**

Каскад контактной активации во время ИК (белые стрелки указывают на активацию, черные стрелки указывают на ингибиторные эффекты) (цит. по Eaton, P. Michael [14]).

**Примечание:** CPB – искусственное кровообращение; contact activation – контактная активация; inflammation – воспаление; tissue factor – тканевой фактор; platelets – тромбоциты; tPA – тканевой активатор плазминогена; tranexamic acid (TA) – транексамовая кислота;  $\epsilon$ -aminocaproic acid (EACA) –  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота.

в 1,5 раза смертности и количества осложнений в группе пациентов, получавших аprotинин с целью уменьшения потерь крови во время операций. В этом же году компания Bayer совместно с Европейским советом по оценке лекарственных препаратов пришли к выводу, что данный препарат не может быть использован с целью кровосбережения до появления новых доказательств в его пользу. В 2012 году Европейское медицинское агентство после оценки серии мета-анализов рандомизированных и наблюдательных исследований отменило приостановку использования аprotинина в сердечной хирургии. Но предупредило, что сохраняются опасения по поводу безопасности использования аprotинина у пациентов, перенесших операцию на сердце, и было рекомендовано использовать с целью кровосбережения альтернативные препараты, в частности транексамовую кислоту [6, 7].

Транексамовая кислота – синтетическое производное аминокислоты лизина, антифибринолитическое действие которого заключается в обратимом блокировании участков связывания лизина на молекуле плазминогена, что приводит к предотвращению деградации фибрина. Транексамовая кислота блокирует активатор плазминогена и его превращение в фибринолизин (плазмин), а также препятствует соединению плазмينا и тканевого активатора плазминогена с фибрином. Вследствие чего происходит подавление деградации фибрина плазмином (рис. 2).



**РИС. 2.**  
Механизм действия транексамовой кислоты.

Ингибирование активации тромбоцитов плазмином и сохранение функциональной способности тромбоцитов достигается только при концентрации ТК в плазме крови более 20 мкг/мл. Кроме антифибринолитического действия ТК подавляет образование кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических реакциях и воспалении (за счёт подавления плазмина, влияющего на продукцию кининов и активных пептидов); нормализует функцию тромбоцитов; нормализует проницаемость капилляров. Согласно последнему руководству Европейской ассоциации анестезиологов 2013 года подтверждается

**ТАБЛИЦА 1.**  
Кровосберегающий эффект транексамовой кислоты по сравнению с плацебо при операциях АКШ

Автор	Доза транексамовой кислоты	Объем кровопотери, мл		p
		ТК	плацебо	
Zabeeda	10 мг/кг + 1 мг/кг/час	194±135	488±238	p<0,001
Brown	15 мг/кг + 1 мг/кг/час	710	1202	p<0,001
Shore-Lesserson	20 мг/кг + 2 мг/кг/час	649±391	923±496	p<0,01
Vanek	1000 мг + 200 мг/час	410,3 [337,6-498,6]	619,8 [524,3-732,8]	p<0,001
Casat	1000 мг + 400 мг/час	411 [313-804]	722 [574-952]	p<0,04
Pleym	30 мг/кг	475 [269]	713 [243]	p<0,001
Fergusson D.A. et al. NEJM 2008	30 мг/кг + 16 мг/кг/ч			

широкое использование транексамовой кислоты в кардиохирургической практике, как у взрослых, так и у детей. Данные рекомендации имеют высокий уровень доказательности [8].

В зарубежной и российской литературе описано большое количество схем применения транексамовой кислоты при проведении операций на открытом сердце. Как следует из данных, приведенных в таблице 1, вариабельность доз очень высока.

Данные схемы доказывают статистически значимое влияние ТК на снижение объемов кровопотери по сравнению с плацебо [9–13], однако возникает вопрос, какой же метод имеет лучший эффект кровосбережения, наиболее безопасен и экономически выгоден.

**Целью исследования** явилось проведение сравнительной оценки различных методик использования транексамовой кислоты во время операций с искусственным кровообращением.

### Материал и методы

В материал исследования включен 81 взрослый пациент. Всем больным проводились операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения. Пациенты были разделены на две группы, имеющие различные протоколы гепаринотерапии и введения ТК. В первой группе пациентов, протокол включал введение гепарина в дозе 4 мг/кг за 5–10 минут до начала ИК с последующим введением болюса ТК 46 мг/кг. В первичный перфузат вводился 60 мг гепарина, во время перфузии и после ее окончания в течение трех часов проводилась постоянная инфузия ТК в дозе 10 мг/кг/ч. Протокол второй группы содержал болюсное введение гепарина перед ИК в дозе 3 мг/кг и 60 мг в первичный перфузат, а также инфузию ТК в дозе 15–20 мг/кг, которую проводили от момента окончания искусственного кровообращения и нейтрализации гепарина протамином.

Адекватность гепаринотерапии в обеих группах оценивалась контролем времени активированного свертывания (ACT – activated clotting time) аппаратами Actalysе MINI II пробирки ACT-MAX. В первой группе контроль ACT до начала ИК проводился через 5 минут после введения болюса гепарина и повторно после введения болюса ТК.

Во второй группе – через 5 минут после введения болюса гепарина. В обеих группах при показателях АСТ менее 400 сек. до начала ИК дополнительно вводилось 50 мг гепарина. Во время ИК контроль АСТ проводился каждые 30 мин, при показателях АСТ менее 480 сек. добавляли 25–50 мг гепарина, в зависимости от степени снижения показателя и этапа операции. Адекватность нейтрализации протамина и состояние свертывающей системы оценивались через 10–15 минут после введения протамина показателем АСТ и клоттинговыми тестами – АПТВ, МНО, исследовали уровень тромбоцитов. При показателях АСТ $\geq$ 130 сек. дополнительно вводилось до 50 мг протамина.

В первую группу вошли 40 больных, во вторую – 41 пациент. Данные группы были одинаковы по возрастному составу (средний возраст составил 59 лет), соотношению мужчин и женщин (1-я группа – 35/5; вторая группа – 36/5 соответственно). В первой группе было больше пациентов с нарушением прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза (n=11). Двое больных получали перед оперативным вмешательством антикоагулянтную и восемь дезагрегантную терапию, один пациент страдал тромбоцитопенией идиопатической этиологии. Во второй группе исходные нарушения системы гемостаза были зарегистрированы у четырех пациентов (таблица 2).

Пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства: аорто-коронарное шунтирование, хирургическая коррекция 1–3 клапанов сердца; сочетанные операции аортокоронарного шунтирования и коррекции клапанов сердца, пластики постинфарктной аневризмы сердца (таблица 3).

Статистический анализ материала проводился с расчетом среднего арифметического значения показателей и среднего отклонения.

#### ТАБЛИЦА 2.

*Демографические данные и состояние свертывающей системы до операции*

Данные клинического материала	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=41)
Возраст (лет)	59,3 $\pm$ 6,8	59,3 $\pm$ 6,5
Пол муж./жен.	35/5	36/5
Применение антикоагулянтов до операции	2	1
Применение дезагрегантной терапии до операции	8	3
Тромбоцитопения	1	0

#### ТАБЛИЦА 3.

*Виды оперативных вмешательств*

Оперативное вмешательство	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=41)
АКШ (1-5 шунтов)	19	25
АКШ+ коррекция клапанной патологии	5	2
АКШ+ пластика ПИАС	2	3
АКШ+ КЭЭ	1	-
ПАК	4	5
Хирургическая коррекция 2-3 клапанов	4	3
Смена протеза МК	3	3
реПМК	1	-
ПАК+аортография	1	-

#### Результаты и их обсуждение

В первой группе пациентов объем кровопотери был меньше (411,77 $\pm$ 146,02 мл) по сравнению со второй группой (503,125 $\pm$ 210,55 мл), в которой использовались средние дозы препарата. Использование компонентов гомологичной донорской крови было значительно ниже в первой группе. Необходимость в трансфузиях эритроцитарной массы возникла у 13 (38,3%) больных; в переливании СЗП – у 5 (14,7%) пациентов первой группы, не получавших антикоагулянтной терапии до операции и не имеющих хирургических источников кровотечения в раннем послеоперационном периоде. Во второй группе переливание донорских эритроцитов потребовалось у 19 человек (54,3%) и свежзамороженной плазмы – у 11 больных (31,4%), не получавших антикоагулянтной терапии до операции и не имеющих хирургических источников кровотечения в раннем послеоперационном периоде. В обеих группах в первые сутки после операции не были зарегистрированы тромбоэмболические осложнения, а также развитие ОИМ и ОНМК (таблица 4)

#### ТАБЛИЦА 4.

*Клинические показатели качества гемостаза в исследуемых группах*

Критерий	1-я группа (n=34)*	2-я группа (n=35)*
Объем кровопотери (мл)	411,77 $\pm$ 146,02	503,125 $\pm$ 210,55
Переливание донорской эритроцитарной массы (n)	13 (38,3%)	19 (54,3%)
Переливание СЗП (n)	5 (14,7%)	11 (31,4%)
ОКС, ОНМК в течение первых суток	0	0
Хирургический источник кровотечения	4	5

*Примечание:* \* в группу не вошли пациенты, имеющие хирургический источник, и пациенты, получавшие варфарин накануне операции.

#### ТАБЛИЦА 5.

*Лабораторные данные после введения протамина, на фоне инфузии ТК*

Показатель	1-я группа (n=38)*	2-я группа (n=40)*
МНО	1,25 $\pm$ 0,13	1,3 $\pm$ 0,12
АПТВ (сек)	35,56 $\pm$ 5,70	32,53 $\pm$ 5,68
Тромбоциты	158,93 $\pm$ 24,82	158,53 $\pm$ 39,09
АСТ (сек)	114,31 $\pm$ 6,80	120,94 $\pm$ 9,40

*Примечание:* \* в исследование не включены пациенты, получавшие варфарин за сутки до операции.

Кровесберегающее действие ТК направлено на предотвращение повышенного тромбообразования во время операции и, тем самым, на сохранение факторов свертывающей системы крови и тромбоцитов. Оценка данного действия проводилась опосредованно, с использованием клоттинговых тестов МНО и АПТВ через 10 минут после нейтрализации гепарина протамином и определения уровня тромбоцитов в первые сутки после операции (таблица 5).

Как следует из приведенных данных, существенного нарушения прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза зарегистрировано не было. Показатели МНО, АПТВ и АСТ через 10 минут после введения протамина находились в пределах нормы, что говорит об адекватно проведенной гепаринотерапии, отсутствии повышенного потребления

факторов свертывания во время операции и достаточной нейтрализации гепарина протамином по окончании ИК.

Особое внимание уделялось влиянию высокой дозы ТК (46 мг/кг) на антикоагулянтный эффект гепарина. Оценка проводилась на основании показателей АСТ через 5 минут после введения болюса гепарина 4 мг/кг и повторно после введения болюса ТК. Согласно проведенным исследованиям (таблица 6) было отмечено существенное уменьшение показателя АСТ после введения болюса ТК. На основании этого можно сделать вывод, что использование протокола введения ТК с болюсом 46 мг/кг и последующей инфузией 10 мг/кг/ч целесообразно только на фоне более высоких доз гепарина, то есть от 4 мг/кг.

**ТАБЛИЦА 6.**

**Показатели АСТ в первой группе после введения гепарина 4 мг/кг и болюса ТК 46 мг/кг**

АСТ после введения гепарина 4 мг/кг	АСТ после введения ТК 46 мг/кг
715,61±163,60 сек	567,63±155,90 сек

**ТАБЛИЦА 7.**

**Гепаринрезистентность**

1-я группа (n=40)	2-я группа (n=41)
5 (12,5%)	6 (14,6%)

Не было отмечено какого-либо влияния высоких доз ТК на увеличение гепарин-резистентности у больных первой группы (таблица 7).

По данным литературных источников гепарин-резистентность встречается в среднем в 20–22% кардиохирургических больных [5, 6]. Ретроспективная оценка прооперированных кардиохирургических пациентов в ГБУЗ НО «СККБ» за 2014 год показала, что гепарин-резистентность составила 30,3%. У пациентов с гепарин-резистентностью контроль АСТ во время ИК проводился каждые 20 минут (при отсутствии гепарин-резистентности каждые 30 мин.), при показателях АСТ менее 480 сек. вводилось дополнительно 25–50 мг гепарина.

В связи с тем, что 90% транексамовой кислоты выводится из организма почками, проводилась оценка влияния больших доз препарата на функцию почек (таблица 8). В первой группе был один больной с выраженной почечной недостаточностью на фоне дисфункции протеза митрального клапана с исходным уровнем креатинина 3,2 мг/дл и мочевины 100 мг/дл. Во второй группе пациентов с исходной почечной недостаточностью зарегистрировано не было. В первые сутки после операции у пациентов первой группы показатели мочевины (56,14±12,13) и креатинина (1,33±0,29) были меньше, чем во второй группе (мочевина 65,7±14,75; креатинин 1,49±0,33). Но считать данные показатели статистическими значимыми нельзя в связи с небольшим количеством исследуемого материала.

**ТАБЛИЦА 8.**

**Показатели функции почек в первые сутки после операции при применении высоких доз транексамовой кислоты**

Показатель	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=41)
Мочевина мг/дл	56,14±12,13	65,7±14,75
Креатинин мг/дл	1,33±0,29	1,49±0,33

ки значимыми нельзя в связи с небольшим количеством исследуемого материала.

Таким образом, применение высоких доз транексамовой кислоты снижало объем послеоперационной кровопотери, сокращало объем трансфузий препаратов крови, не увеличивало количества больных с гепаринрезистентностью и существенно не влияло на функцию почек.

### Выводы

1. Применение протокола с введением высоких доз транексамовой кислоты снижает объем послеоперационной кровопотери (с 503,125±210,55 до 411,77±146,02 мл), сокращает объем трансфузий донорских эритроцитов и свежезамороженной плазмы по сравнению с протоколом применения обычных доз (14,7% и 31,4% соответственно).

2. Введение болюса транексамовой кислоты 46 мг/кг снижает антикоагулянтное действие гепарина, что требует дополнительного введения последнего и более частого контроля АСТ во время ИК, особенно у гепарин-резистентных больных.

3. Высокие дозы ТК не увеличивают процент пациентов с гепарин-резистентностью.



### ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. 2-е издание переработанное и дополненное. М.: Медицина, 1988. 528 с.
2. Barkagan Z.S. Gemorragicheskie zabolevanija i sindromy. 2-e izdanie pererabotannoe i dopolnennoe. M.: Medicina, 1988. 528 s.
3. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Монография/Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с.
4. Kuznik B.I. Kletocnyje i molekularnyje mehanizmy reguljaccii sistemy gemostaza v norme i patologii. Monografija/Chita: Jekspess-izdatel'stvo, 2010. 832 s.
5. Папаян Л.П. Новое представление о процессе свертывания крови. В книге: Система гемостаза/ под редакцией Н.И. Петрищева. СПб.: Издательство СПбГМУ, 2003. 437 с.
6. Papajan L.P. Novoe predstavlenie o processe svertyvanija krovi. V knige: Sistema gemostaza / pod redakciej N.I. Petrishheva. SPb.: Izdatel'stvo SPbGМУ, 2003. 437 s.
7. Гематология: руководство для врачей/ под редакцией Н.Н. Мамаева. 2-е изд., доп. и испр. СПб.: СпецЛит, 2011. 615 с.
8. Gematologija: rukovodstvo dlja vrachej/ pod redakciej N.N. Mamaeva. 2-e izd., dop. i ispr. SPb.: SpeLit, 2011. 615 s.
9. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г. Стратегия и тактика антикоагулянтной терапии при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. Пособие для врачей. М. 2007. 42 с.
10. Dement'eva I.I., Charnaja M.A., Morozov Ju.A., Gladysheva V.G. Strategija i taktika antikoagulantnoj terapii pri kardiohirurgicheskikh operacijah v uslovijah iskusstvennogo krovoobrashhenija. Posobie dlja vrachej. M. 2007. 42 s.
11. Hutton B., Joseph L., Fergusson D. et al. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. BMJ. 2012; 345 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e5798 (Published 11 September 2012) Cite this as: BMJ 2012;345:e5798.
12. Hunter J., Cook T., Priebe H.J., Struys M. The Year in anaesthesia and critical care. Atlas Medical Publishing Ltd. 2008. Vol. 2.

- 8.** Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*. 2013. June. Vol. 30. Issue 6. P. 270–382. doi: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b Guidelines.
- 9.** Zabeeda D., Medalion B., Michael Sverdlow M. et al. Tranexamic acid reduces bleeding and the need for blood transfusion in primary myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2002. Vol. 74. P. 733-738.
- 10.** Brown R.S., Thwaites B.K., Mongan P.D. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 1997. Vol. 85. P. 963-970.
- 11.** Casati V., Sandrelli L., Speziali G. et al. Hemostatic effects of tranexamic acid in elective thoracicaortic surgery: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002. Vol. 123. P. 1084-1091.
- 12.** Shore-Lesserson L., Reich D.L., Vela-Cantos F. et al. Tranexamic acid reduces transfusions and mediastinal drainage in repeat cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1996. Vol. 83. P. 18-26.
- 13.** Pleym H., Stenseth R., Wahba A. et al. Single-dose tranexamic acid reduces postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin until surgery. *Anesth Analg*. 2003. Vol. 96. P. 923-928.
- 14.** Eaton J., Michael P. Antifibrinolytic Therapy in Surgery for Congenital Heart Disease. *Anesth. Analg*. 2008. Vol. 106 (4). P. 1087–1100.