

Vliv podání kyseliny tranexamové na krevní ztráty po primární jednostranné náhradě kolenního kloubu – prospektivní studie

The Effect of Tranexamic Acid on Blood Loss after Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty. Prospective Single-Centre Study

J. PERTLÍČEK¹, J. STEHLÍK¹, P. SADOVSKÝ¹, D. MUSIL¹, V. MEZERA²

¹ Ortopedické oddělení, Nemocnice České Budějovice

² Ústav fyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

ABSTRACT

PURPOSE OF THE STUDY

Tranexamic acid is an antifibrinolytic agent which blocks plasmin-mediated fibrin degradation. It is used in surgery to reduce intra-operative and post-operative blood loss. The aim of our study was to assess the effect of tranexamic acid administration on blood loss after elective primary unilateral total knee arthroplasty.

MATERIAL AND METHODS

A total of 119 patients (50 men, 69 women) with an average age of 69.2 years were included. The patients were randomised into two groups: Group A received a single dose of tranexamic acid (Exacyl, 1.5 g i.v.) before the operation; Group B (control) did not receive any antifibrinolytic agent. All patients underwent surgery under spinal anaesthesia with a tourniquet applied to the operated leg. The intra-operative blood loss, post-operative blood loss based on drainage, pre- and post-operative levels of haemoglobin and haematocrit, and the number of administered blood transfusions were analysed.

RESULTS

The administration of tranexamic acid led to a reduction in post-operative blood loss at all intervals tested, including the total blood loss (504 ± 214 vs 815 ± 231 ml; $p < 0.001$), and to reduced requirements for blood transfusion (1.18 ± 0.51 vs 1.54 ± 0.84 transfusion units; $p < 0.05$). A similar effect was observed in the subgroups of men and women; the total blood loss was higher in men than in women in both group B (non-significant) and group A ($p < 0.05$) patients. There was a gradual decline in haemoglobin and haematocrit levels during the post-operative period, with no significant differences between the two groups. Nor were there any differences in intra-operative blood losses either. No severe complications such as stroke, acute myocardial infarction or thromboembolic disease were recorded.

DISCUSSION

The administration of tranexamic acid before the application of a tourniquet resulted in reducing post-operative, but not intra-operative, blood losses in patients undergoing elective total knee arthroplasty. Transfusion requirements were reduced as well.

CONCLUSIONS

Our study confirmed the efficacy and safety of tranexamic acid administration in relation to blood loss after total knee arthroplasty. In this indication, the administration is in accordance with the literature data.

Key words: tranexamic acid, total knee arthroplasty, post-operative haemorrhage, haemoglobin.

ÚVOD

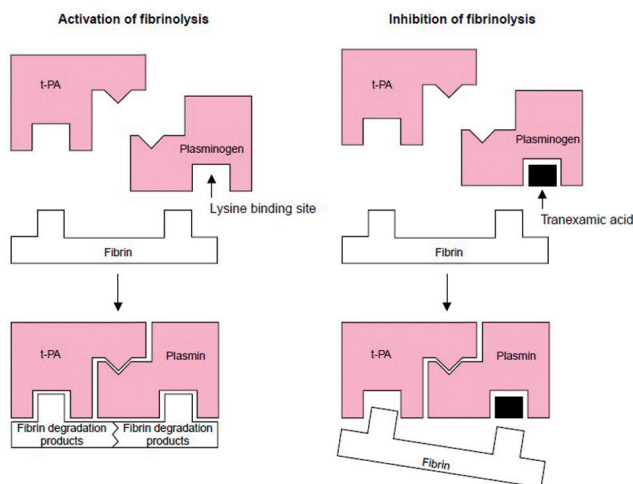
Kyselina tranexamová je antifibrinolytikum využívané v chirurgických oborech ke snížení krevních ztrát (10, 17, 18, 23, 27). Chemicky se jedná o syntetický derivát lysinu a její účinek se vysvětluje tím, že se naváže na volný plazminogen a vytvoří s ním komplex, jenž zabraňuje konverzi plazminogenu na plazmin a druhotně zabraňuje navázání plazminu na fibrin. Vše je umožněno vyšší afinitou kyseliny tranexamové k navázání na molekulu plazminogenu oproti tkáňovému aktivátoru plazminogenu, viz obr. 1 (10). Někteří autory je při ortopedických výkonech doporučováno rutinní podávání kyseliny tranexamové (13) přinášející úsporu finančních nákladů, pokud je v indikovaných případech podávána (15).

Indikace k podávání kyseliny tranexamové (Exacyl) jsou prevence a léčba krvácení v důsledku generalizované nebo lokální fibrinolýzy u dospělých a dětí starších jednoho roku, krevní ztráty u velkých chirurgických zákrocích a léčba krvácení v důsledku podávání fibrinolytika. Absolutní kontraindikací podávání jsou stavy po cévní mozkové příhodě, alergie na léčivou či pomocnou látku, fibrinolytické stavy při konsumpční koagulopatii a akutní venózní nebo arteriální trombóza či akutní infarkt myokardu. Stavy 6 měsíců po IM či proběhlé tromboembolické nemoci již nejsou, v případě život ohrožujících krevních ztrát absolutní kontraindikací podání. Výjimkou je i fibrinolýza s převládající aktivací fibrinolytického systému se závažným akutním krvácením. Při poruše funkce ledvin je kyselina tranexamová rovněž kontraindikována z důvodu rizika akumulace látky v organismu (25).

Cílem naší studie bylo ověřit vliv podání kyseliny tranexamové (Exacyl) na krevní ztráty po elektivní, primární jednostranné náhradě kolenního kloubu a porovnat je s literárními údaji.

MATERIÁL A METODIKA

Do randomizované studie bylo zahrnuto celkem 119 pacientů s primární artrózou kolenního kloubu indiko-



Obr. 1. Působení kyseliny tranexamové na molekulu plazminogenu oproti tkáňovému aktivátoru plazminogenu.

Tab. 1. Demografické a klinické údaje

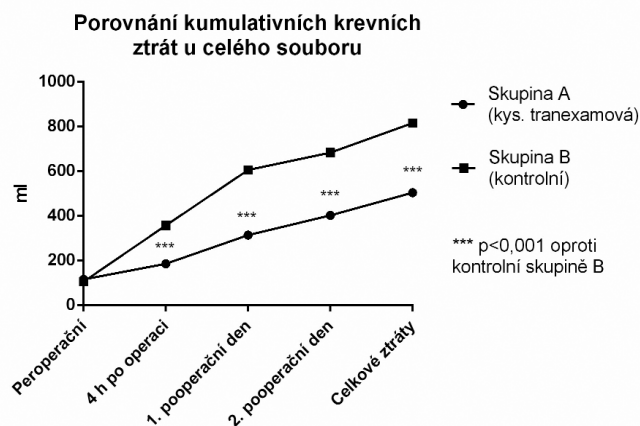
	Skupina A (s kyselinou tranexamovou)	Skupina B (kontrolní)
Počet	74	45
Věkový průměr	69,1 ± 7,8	68,7 ± 7,5
Pohlaví		
- muži	29	21
- ženy	45	24
Hladina předoperačního hemoglobinu (g/l)	135 ± 17	141 ± 16
Hodnota předoperačního hematokritu	0,40 ± 0,05	0,41 ± 0,05
Diagnóza	gonarthrosis	gonarthrosis
Průměrná doba operace (min)	90 ± 17	90 ± 16

vaných k primární jednostranné náhradě v období říjen 2013 až prosinec 2014. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin.

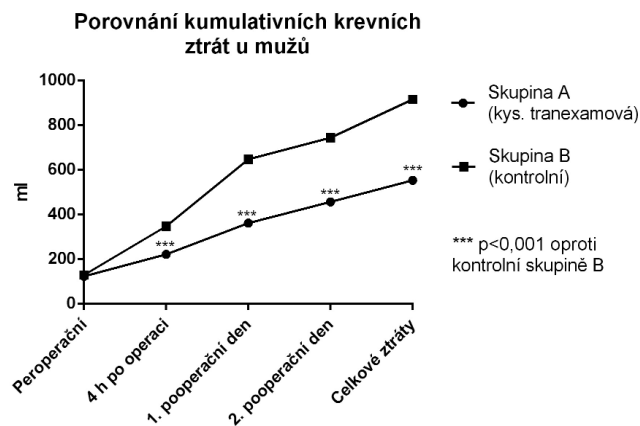
Kyselina tranexamová byla použita u skupiny A (n = 74, 29 mužů, 45 žen), naproti tomu kontrolní skupina B (n = 45, 21 mužů, 24 žen) žádný antifibrinolytický preparát nedostala. Věkový průměr obou skupin byl 69,1 vs. 68,7 let, hladiny předoperačního hemoglobinu a hematokritu se nelišily. Tabulka I popisuje v obou skupinách demografické a klinické detaily, preoperační hladinu hemoglobinu i hematokritu.

Všichni pacienti podstoupili jednostrannou náhradu kolenního kloubu cementového typu Nex-Gen firmy Zimmer, u všech s použitím stejné operační techniky s mediálním přístupem do kolenního kloubu (24). Od začátku operace až do konce cementování komponent byla zajištěna bezkrevnost operačního pole pomocí turniketu, natlakovaného na 250 torrů a čas operací byl monitorován. Pacienti podstoupili operaci ve spinální anestezii s aplikací epidurálního katetru. Antibiotickou profylaxi zajišťovaly cefalosporiny první generace, při alergické anamnéze klindamycinové antibiotikum, celkem ve 4 dávkách po 6 h a první dávka aplikována v rozmezí 20–30 minut před začátkem operace. Tranexamová kyselina (Exacyl, fy Sanofi-Aventis) použita u pacientů ve skupině A intravenózně v dávce 1,5 g (3 amp.) pět minut před naložením turniketu.

Hladiny hematokritu a hemoglobinu byly měřeny předoperačně, 4 h po operaci a ráno v 6 hodin první a druhý pooperační den. Podobně krevní ztráty zaznamenány peroperačně, 4 h po operaci a ráno v 6 h první i druhý pooperační den. Peroperační krevní ztráty byly zjišťovány z hodnot odsavného systému a použitých operačních roušek, pooperační ztráty se počítaly po vytažení drénů. Redonovy drény, pokud nedošlo k protrahovaným ztrátám, byly ponechány do druhého pooperačního dne včetně a počet krevních transfuzí byl počítán za celou dobu hospitalizace. Jako prevence tromboembolické nemoci byl u pacientů pooperačně aplikován vysokomolekulární heparin dle hmotnosti pacienta a až po odstranění epidurálního epikatetru se navazovalo s perorálním podáváním rivaroxabanu (Xarelto) v dávce 10 mg denně po dobu 10 dnů. Celkem byli pacienti sledováni 90 dnů pro vyloučení



Obr. 2. Porovnání kumulativních krevních ztrát celého souboru. Osa x ukazuje časové údaje a osa y ztráty krve.



Obr. 3. Porovnání kumulativních krevních ztrát u mužů. Osa x ukazuje časové údaje a osa y ztráty krve.

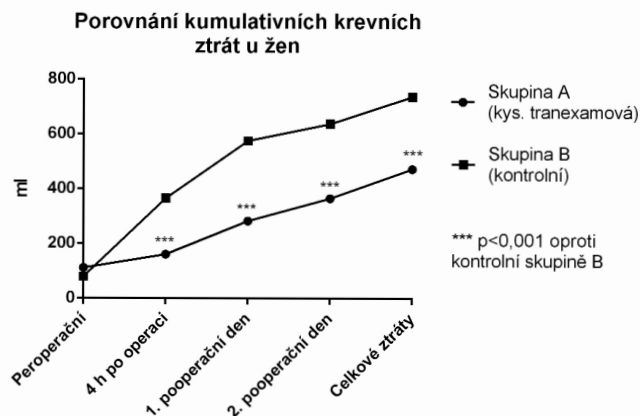
komplikace ve smyslu cévní mozkové příhody, akutního infarktu myokardu či tromboembolické nemoci. Data v tabulkách a grafech jsou vyjádřena jako aritmetický průměr \pm směrodatná odchylka. Získaná data byla analyzována v programu Microsoft Excel 2010, a to nejprve F-testem pro ověření shody rozptylů, poté nepárovým t-testem. Hodnoty hematokritu a hemoglobinu u stejných pacientů mezi jednotlivými dny byly porovnány párovým t-testem. $p < 0,05$ byla zvolena jako hranice statistické významnosti. Při rozdílech z klinického hlediska patrných, ale statisticky nevýznamných, hovoříme o trendech. Grafy byly zhotoveny v programu Prism 6 od firmy GraphPad.

VÝSLEDKY

Výsledky ukázaly, že po aplikaci antifibrinolytika se snížily pooperační i celkové krevní ztráty a tím i počet aplikovaných krevních uzí (obr. 2–5). Tabulka 2 zachycuje výsledky kumulativních krevních ztrát a hladin hematokritu a hemoglobinu, rozdíly mezi ženami a muži zachycuje tabulka 3 (obr. 3 a 4).

Peroperační krevní ztráty od uvolnění turniketu do napojení drénů se u obou sledovaných skupin významně neliší; průměrné hodnoty se pohybují okolo 110 ml v obou skupinách. Statisticky významný rozdíl v krevních ztrátách lze pozorovat již za 4 h po operaci. Ve skupině A (kyselina tranexamová) jsou ztráty téměř dvakrát nižší než v kontrolní skupině B (185 ± 104 vs 357 ± 102 ml, $p < 0,001$). V dalších sledovaných intervalech je rozdíl nadále statisticky významný s největším absolutním rozdílem u celkových ztrát (504 ± 214 vs 815 ± 231 ml, $p < 0,001$).

Počet podaných krevních uzí byl signifikantně nižší ve skupině A, u které byla podaná tranexamová kyselina proti kontrolní B skupině ($1,18 \pm 0,51$ vs. $1,54 \pm 0,84$ erymasy, $p < 0,05$, viz obr. 5). Studie díky pečlivému hrazení krevních ztrát neprokázala významný rozdíl hodnot hematokritu a hemoglobinu mezi sledovanými soubory. U obou skupin se ale shodně vyskytoval pozvolný pokles uvedených ukazatelů, který při porovnání jednotlivých dnů dosahoval statistické významnosti (viz tabulka 1).

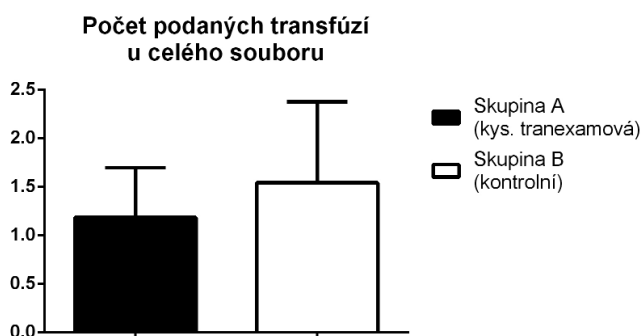


Obr. 4. Porovnání kumulativních krevních ztrát u žen. Osa x ukazuje časové údaje a osa y ztráty krve.

Tab. 2. Výsledky kumulativních krevních ztrát

	Skupina A (s kyselinou tranexamovou)	Skupina B (kontrolní)
Krevní ztráty (ml)		
peroperační	115 ± 75	105 ± 62
4 hodiny po operaci	185 ± 104 ***	357 ± 102
První pooperační den	314 ± 152 ***	605 ± 163
Druhý pooperační den	402 ± 179 ***	683 ± 176
Celkové ztráty	504 ± 214 ***	815 ± 231
Hladina hemoglobinu (g/l)		
4 hodiny po operaci	130 ± 13	131 ± 10
První pooperační den	123 ± 13 ###	120 ± 11 ###
Druhý pooperační den	116 ± 10 ###	113 ± 10 ###
Hematokrit		
4 hodiny po operaci	$0,39 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,03$
První pooperační den	$0,36 \pm 0,04$ ###	$0,35 \pm 0,03$ ###
Druhý pooperační den	$0,34 \pm 0,03$ ###	$0,33 \pm 0,03$ ###
Podané krevní transfúze	$1,18 \pm 0,51$ *	$1,54 \pm 0,84$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ oproti kontrolní skupině B
$p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ oproti hodnotě v téže skupině v předchozím dnu



Obr. 5. Počet podaných transfuzí u celého souboru.

Při sledování rozdílů mezi muži a ženami u obou zkoumaných skupin (viz tabulka 3) byla celková krevní ztráta vyšší u mužů v ovlivněné skupině A ($p < 0,05$) i v kontrolní skupině B (nesignifikantně). Krevní ztráty 4 h po operaci byly opět vyšší u mužů než u žen ve skupině A ($p < 0,05$), ale ve skupině B se významně nelišily. Z tabulky 3 je vidět efekt účinku kyseliny tranexamové u obou pohlaví.

Výsledky hodnot hematokritu a hemoglobinu v jednotlivých skupinách jsou podobné s výsledky z celého souboru. Vyšší hodnoty hematokritu i hemoglobinu byly u mužů.

Počet podaných krevních transfuzí je statisticky významně nižší u mužů ve skupině A než ve skupině B ($1,00 \pm 0,00$ vs. $1,32 \pm 0,58$ erymasy, $p < 0,05$), u žen se naproti tomu jedná pouze o nesignifikanční trend ($1,28 \pm 0,61$ vs. $1,78 \pm 1,00$ erymasy, $p = 0,06$). Každý pacient obdržel alespoň jednu TU erymasy, kterou podáváme po tomto výkonu jako standard.

V celém souboru pacientů, kterým byl podán antifibrinolytický preparát, se neobjevila žádná komplikace ve smyslu cévní mozkové příhody, akutního infarktu myokardu či tromboembolické nemoci.

DISKUSE

Totální náhrada kolenního kloubu je vždy spojena s krevní ztrátou a možnou následnou pooperační anémií, která si vyžádá krevní transfuzi se všemi možnými nežádoucími účinky (nemoci z přenosu, hemolytické či anafylaktické reakce, finanční náklady). Ke snížení pooperačních krevních ztrát mohou být použity antifibrinolytické inhibitory (aprotinin, kys. tranexamová, kys. aminokapronová, PAMBA) účinkující proti fibrinolýze kompetitivní inhibicí při aktivaci plazminogenu na plazmin. Efektivita antifibrinolytika se mění podle typu a dávky preparátu. Pro naši studii jsme zvolili kyselinu tranexamovou z důvodu její vysoké efektivity (osobní sdělení při návštěvě Endokliniky Hamburk), větší specifity než aprotinin a nižší ceny (6, 7, 9, 12). Již pouhým použitím turniketu během operace krátkodobě aktivuje vyplavení tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA), který poté aktivuje fibrinolytickou kaskádu (2, 11, 22). Tělo inhibuje fibrinolýzu až za 24 h po vyplavení t-PA, ale s pomocí antifibrinolytik lze přerušit fibrinolýzu a zabránit se tak vyšším krevním ztrátám. Otázkou je doba, kdy začít s podáváním antifibrinolytika. Benoni a kol. poukázali na nižší efekt kyseliny tranexamové při podávání až po ukončení operace (3). Benefit kyseliny tranexamové u totálních endoprotéz kolenního kloubu bez použití turniketu byl již v literatuře popsán. Pokud jde o použití turniketu, poskytuje sice přehlednější operační pole a minimální krevní ztráty během operace, avšak

Tab. 3. Rozdíly mezi ženami a muži

	Muži s kys. tranexamovou (A)	Muži kontroly (B)	Ženy s kys. tranexamovou (A)	Ženy kontroly (B)
Krevní ztráty (ml)				
Peroperační	123 ± 60	129 ± 68	111 ± 83	79 ± 45 §
4 hodiny po operaci	221 ± 103 ***	347 ± 99	160 ± 98 ***, §	365 ± 106
První pooperační den	361 ± 55 ***	647 ± 173	282 ± 143 ***, §	575 ± 151
Druhý pooperační den	456 ± 187 ***	744 ± 177	365 ± 165 ***, §	637 ± 163 §
Celkové ztráty	553 ± 216 ***	915 ± 244	472 ± 208 ***	736 ± 191 §
Hladina hemoglobinu (g/l)				
4 hodiny po operaci	131 ± 29	134 ± 10	123 ± 23	128 ± 10
První pooperační den	123 ± 26 ###	124 ± 10 ###	117 ± 22 ###	118 ± 11 ###
Druhý pooperační den	117 ± 25 ###	118 ± 9 ###	110 ± 19 ###	110 ± 9 ###
Hematokrit				
4 hodiny po operaci	0,39 ± 0,09	0,40 ± 0,03	0,37 ± 0,07	0,38 ± 0,03
První pooperační den	0,36 ± 0,08 ###	0,36 ± 0,03 ###	0,35 ± 0,06 ###	0,35 ± 0,03 ###
Druhý pooperační den	0,34 ± 0,07 ###	0,34 ± 0,03 ###	0,33 ± 0,06 ###	0,33 ± 0,03 ###
Podané krevní transfuze	1,00 ± 0,00 *	1,32 ± 0,58	1,28 ± 0,61	1,78 ± 1,00

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ oproti kontrolní skupině B

$p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ oproti hodnotě v téže skupině v předchozím dnu

§ $p < 0,05$, §§ $p < 0,01$, §§§ $p < 0,001$ oproti mužům

spíše zvyšuje celkové krevní ztráty. Důvodem je pravděpodobně průběžné pečlivé stavění krvácení v případech, kdy není turniket během výkonu použit. Zajímavé je i zjištění, že kyselina tranexamová snižuje fibrinolýzu lokálně v ráně a nikoliv v periferní žilní krvi (2). Biologické vysvětlení působení kyseliny tranexamové je takové, že se navazuje na plazminogen v časně fázi fibrinolytické kaskády, která se aktivuje po zahájení výkonu. Tím zabrání přeměně plazminogenu na plazmin a následnému navázání na povrch fibrinu. Redukuje tak až 80 % aktivity tkáňového aktivátoru plazminogenu, který je nutný k supresi fibrinolýzy, a proto by mělo být antifibrinolytické léčivo aplikováno v terapeutické dávce v časnější fázi. Terapeutická koncentrace kyseliny tranexamové v krevním řečišti je od 5 mg/kg do 10 mg/kg. Při intravenózní dávce 10 mg/kg se udržuje plazmatická koncentrace po dobu třech hodin. Claeys a kol. ve své práci poukázali, že intravenózní dávka 10 mg/kg není dostačující k prevenci snížení pooperačního krvácení, pro větší efektivitu navrhli vyšší dávku. Hodnoty 20 mg/kg a více sice udržují terapeutickou dávku kyseliny tranexamové v krevním řečišti po dobu osm hodin, ale také mohou způsobit tromboembolické komplikace (8).

Rajesparan a kol. poukázali ve své studii na minimální účinek při použití hodnot 10 mg/kg kyseliny tranexamové. Při aplikaci 15–20 mg/kg byl efekt antifibrinolytika patrný: nižší pooperační a celkové krevní ztráty a tím i snížení počtu krevních transfuzí (20). Ve světových studiích se dávky kyseliny tranexamové pohybují v rozmezích 10–20 mg/kg (15).

Biologický poločas rozpadu 1 g bolusu intravenózně podané kyseliny tranexamové je 1,9 hod a plazmatická koncentrace nad minimum terapeutické hladiny jsou 4 h (25). Claeys a Rajesparan uvádějí dávku 1 resp. 1,5 g kyseliny tranexamové aplikovanou před začátkem operace a prokazují snížení pooperačních ztrát i omezení počtu krevních transfuzí (8,20). S ohledem na uvedené literární údaje jsme i pro náš soubor zvolili jednotnou strategii dávkování a pacientů skupiny A, kterým bylo aplikováno 1,5 g (3 amp.) účinné látky vždy 5 minut před natlakováním turniketu. U peroperačních ztrát se většina prací shoduje na množství, pohybujícím se kolem 100 ml. Claeys a kol. poukázali na nižší efektivitu kyseliny tranexamové na krvácení v časně fázi operace, protože antifibrinolytikum neovlivňuje primární koagulaci a hemostázu, ale opožděně vytváří fibrinovou sraženinu (8). Naproti tomu Irisson a kol. popsali snížení rovněž peroperačních krevních ztrát (15). Prognostické ukazatele počtu pooperačních transfuzí podle Salida a kol. jsou hladina předoperačního hemoglobinu a hematokrit. Salido a kol. ve své studii 370 kolenních a kyčelních náhrad poukázali na poměr předoperační hladiny hemoglobinu a krevní transfuze. Při hladině 13 g/dl a níže bylo nutné dodat transfuzi u 67 % pacientů, ale při hladině 15 g/dl jen u 13 % nemocných (21). Jedním z možných vysvětlení je vyšší hladina plazmatických faktorů v krvi v předoperačním období. Naše současná praxe zakládající se na literárních údajích i získaných zkušenostech je, že

v případě TEP kolenního kloubu aplikujeme 1,5 g Exacylu až bezprostředně po uvolnění turniketu. Důvodů je víc, jednak nás během bezkrevné části výkonu krvácení neohrožuje a literárně je potvrzeno, že až vlastní operační výkon zahajuje celou kaskádu koagulačních reakcí, kterým bezkreví nesporně brání (1, 4, 8, 14, 27). Navíc i získané výsledky potvrzují, že efekt Exacylu se začíná projevovat cca 4 h po operaci, a tak jeho podání ještě před naložením turniketu není nutné (19, 26). V případě, že turniket použit nebude, je jeho podání logické při začátku operace (5). Velmi užitečné, méně rizikové a pravděpodobně ještě účinnější je lokální aplikace Exacylu do kloubu, který v dávce 1 g (2 amp.) aplikujeme nitrokloubně zavedeným redonovým drénem, který napojíme a ponecháváme 45 minut uzavřen!! Krevní ztráty se výrazně snížily a s nimi i počet aplikovaných krevních převodů se všemi možnými důsledky.

ZÁVĚR

Naše prospektivní studie prokázala na velmi dobrý efekt kyseliny tranexamové. U léčené skupiny ve srovnání s kontrolní došlo v pooperačním období k nižším krevním ztrátám a významná byla i nižší spotřeba krevních transfuzí. Podávání Exacylu (kyseliny tranexamové) nezpůsobilo ani v jednom případě komplikace ve smyslu vzniku tromboembolické nemoci, infarktu myokardu či cévní mozkové příhody.

Literatura

1. BENONI, G., FREDIN, H.: Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J. Bone Jt Surg.*, 78-B: 434–440, 1996.
2. BENONI, G., LETHAGEN, S., FREDIN, H.: The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty. *Thromb. Res.*, 85: 195–206, 1997.
3. BENONI, G., LETHAGEN, S., NILSSON, P., FREDIN, H.: Tranexamic acid, given at the end of the operation, does not reduce postoperative blood loss in hip arthroplasty. *Acta Orthop. Scand.*, 71: 250–254, 2000.
4. BENONI, G., FREDIN, H., KNEBEL, R., NILSSON, P.: Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations. *Acta Orthop. Scand.*, 72: 442–448, 2001.
5. BIDOLEGUI, F., ARCE, G., LUGONES, A., PEREIRA, S., VINDVER, G.: Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Transfusion in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty without Tourniquet: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Open Orthop. J.*, 8: 250–254, 2014.
6. CASATI, V., GUZZON, D., OPPIZZI, M., COSSOLINI, M., TORRI, G., CALORI, G., ALFIERI, O.: Hemostatic effects of aprotinin, tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in primary cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 68: 2252–2256; discussion 2256–2257, 1999.
7. CASATI, V., GUZZON, D., OPPIZZI, M., BELLOTI, F., FRANCO, A., GERLI, C., COSSOLINI, M., TORRI, G., CALORI, G., BENUSSI, S., ALFIERI, O.: Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions. *J. Thorac Cardiovasc Surg.*, 120: 520–527, 2000.

8. CLAEYS, M.A., VERMEERSCH, N., HAENTJENS, P.: Reduction of blood loss with tranexamic acid in primary total hip replacement surgery. *Acta Chir. Belg.*, 107: 397–401, 2007.
9. DIETRICH, W., SPANNAGL, M., BOEHM, J., HAUNER, K., BRAUN, S., SCHUSTER, T., BUSLEY, R.: Tranexamic acid and aprotinin in primary cardiac operations: an analysis of 220 cardiac surgical patients treated with tranexamic acid or aprotinin. *Anesth. Analg.*, 107: 1469–1478, 2008.
10. DUNN, C.J., GOA, K.L.: Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 57: 1005–1032, 1999.
11. FAHMY, N.R., PATEL, D.G.: Hemostatic changes and postoperative deep-vein thrombosis associated with use of a pneumatic tourniquet. *J. Bone Jt Surg.*, 63-A: 461–465, 1981.
12. FERGUSON, D.A., HEBERT, P.C., MAZER, C.D., FREMES, S., MACADAMS, C., MURKIN, J.M., TEOH, K., DUKE, P.C., ARELLANO, R., BLAJCHMAN, M.A., BUSSIÈRES, J.S., CÔTÉ, D., KARSKI, J., MARTINEAU, R., ROBBLEE, J.A., RODGER, M., WELLS, G., CLINCH, J., PRETORIUS, R., BART Investigators: A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 358: 2319–2331, 2008.
13. GANDHI, R., EVANS, H.M., MAHOMED, S.R., MAHOMED, N.N.: Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res. Notes*, 6: 184, 2013.
14. CHAROENCHOLVANICH, K., SIRIWATTANASAKUL, P.: Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after TKA: a prospective randomized controlled trial. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 469: 2874–2880, 2011.
15. IRISSON, E., HEMON, Y., PAULY, V., PARRATTE, S., ARGENTSON, J.N., KERBAUL, F.: Tranexamic acid reduces blood loss and financial cost in primary total hip and knee replacement surgery. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.*, 98: 477–483, 2012.
16. LOSTAK, J., GALO, J., MICUCHOVA, D.: [Multivariate analysis of blood loss during primary total hip or knee arthroplasty]. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 80: 219–225, 2013.
17. MCCORMACK, P.L.: Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*, 72: 585–617, 2012.
18. PATEL, J.N., SPANYER, J.M., SMITH, L.S., HUANG, J., YAK-KANTI, M.R., MALKANI, A.L.: Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *J. Arthroplasty*, 29: 1528–1531, 2014.
19. POLEDNIK, Z., PASTUCHA, M.: Užití turniketu u primární implantace totálních náhrad kolenního kloubu. Jsou nižší krevní ztráty při užití turniketu „evidence-based“, či zažitou fikcí? *Ortopedie*, 8: 137–140, 2014.
20. RAJESPARAN K, BIANI, L.C., AHMAD, M., FIELD, R.E.: The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. *J. Bone Jt Surg.*, 91-B: 776–783, 2009.
21. SALIDO JA, MARIN, L.A., GOMEZ, L.A., ZORRILLA, P., MARTINEZ, C.: Preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors. *J. Bone Jt Surg.*, 84-A: 216–220, 2002.
22. SHARROCK, N.E., GO, G., SCULCO, T.P., RANAWAT, C.S., MAYNARD, M.J., HARPEL, P.C.: Changes in circulatory indices of thrombosis and fibrinolysis during total knee arthroplasty performed under tourniquet. *J. Arthroplasty*, 10: 523–528, 1995.
23. SIBONI, S.M., BIGUZZI, E., PASTA, G., MANNUCCI, P.M., MISTRETTA, C., FANTINI, N.N., SOLIMENO, L.P., PEYVANDI, F.: Management of orthopaedic surgery in rare bleeding disorders. *Haemophilia*, 20: 693–701, 2014.
24. STEHLIK, J., MUSIL, D., HELD, M., STAREK, M.: [Z-plasty for valgus deformity in total knee arthroplasty]. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 73: 169–175, 2006.
25. SÚKL. EXACYL – SPC (souhrn údajů o přípravku). 2014.
26. TETRO, A.M., RUDAN, J.F.: The effects of a pneumatic tourniquet on blood loss in total knee arthroplasty. *Can. J. Surg.*, 44: 33–38, 2001.
27. YEN, S.H., LIN, P.C., KUO, F.C., WANG, J.W.: Thromboprophylaxis after minimally invasive total knee arthroplasty: a comparison of rivaroxaban and enoxaparin. *Biomed. J.*, 37: 199–204, 2014.

Korespondující autor:

MUDr. Ján Pertlíček
Ortopedické oddělení
Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 585/54
370 01 České Budějovice
E-mail: jan.pertlicek@me.com