

Lokální aplikace kyseliny tranexamové významně snižuje množství krevních ztrát a spotřebu krevních transfuzí po primární TEP kolena

Intra-Articular Application of Tranexamic Acid Significantly Reduces Blood Loss and Transfusion Requirement in Primary Total Knee Arthroplasty

J. LOŠTÁK¹, J. GALLO¹, J. ŠPIČKA¹, K. LANGOVÁ²

¹ Ortopedická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

² Ústav lékařské biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

ABSTRACT

PURPOSE OF THE STUDY

The aim of this prospective study was to investigate the effect of topical application of tranexamic acid (TXA, Exacyl) on the amount of post-operative blood loss, and blood transfusion requirement in patients undergoing primary total knee arthroplasty (TKA). Attention was paid to early complications potentially associated with TXA administration, such as haematoma, wound exudate, or knee swelling. In addition, the economic benefit of TXA treatment was also taken into account.

MATERIAL AND METHODS

The study included 238 patients (85 men and 153 women) who underwent primary total knee arthroplasty (TKA) at our department between January 2013 and November 2015. A group of 119 patients (41 men and 78 women) received intra-articular TXA injections according to the treatment protocol (TXA group). A control group matched in basic characteristics to the TXA group also consisted of 119 patients. The average age in the TXA group was 69.8 years, and the most frequent indication for TKA surgery was primary knee osteoarthritis (81.5%). In each patient, post-operative volume of blood lost from drains and total blood loss including hidden blood loss were recorded, as well as post-operative haemoglobin and haematocrit levels. On discharge of each patient from hospital, the size and site of a haematoma; wound exudate, if present after post-operative day 4; joint swelling; range of motion and early revision surgery, if performed, were evaluated. Requirements of analgesic drugs after surgery were also recorded.

RESULTS

In the TXA group, blood losses from drains were significantly lower than in the control group (456.7 ± 270.8 vs 640.5 ± 448.2 ; $p = 0.004$). The median value for blood losses from drains was lower by 22% and the average value for total blood loss, including hidden losses, was also lower than in the control group (762.4 ± 345.2 ml vs 995.5 ± 457.3 ml). The difference in the total amount of blood loss between the two groups was significant ($p = 0.0001$), including hidden blood loss ($p = 0.030$). The TXA patients had significantly fewer requirements for allogeneic blood transfusion ($p < 0.0004$), higher post-operative haemoglobin levels ($p = 0.014$), lower incidence of haematomas ($p = 0.0003$), and a significantly higher flexion degree on discharge from hospital ($p < 0.0001$). No higher volume of wound drainage was found ($p = 1.000$). Only one patient of the TXA group underwent revision surgery due to wound healing disturbance. The total costs of blood transfusion requirements were significantly lower in the TXA group than in the control group ($p = 0.0004$).

DISCUSSION

Topical administration allows the antifibrinolytic effect of TXA to act directly at a bleeding site. Its advantages involve easy application, maximum TXA concentration at the site of application, no danger associated with administration of a higher TXA dose and minimal TXA resorption into the circulation. On the other hand, there are no exact instructions for an effective and safe topical application of TXA and some authors are concerned that a coagulum arising after TXA application might affect soft tissue behaviour (healing, swelling, rehabilitation) or result in infection.

CONCLUSIONS

The study showed the efficacy and safety of topical TXA administration resulting in lower peri-operative bleeding, fewer blood transfusion requirements and higher haemoglobin levels after TKA. The patients treated with TXA had less knee swelling, lower incidence of haematomas and used fewer analgesic drugs in the early post-operative period. The economic benefit is also worth considering. In agreement with the recent literature, it is suggested to add topical TXA application to the recommended procedures for TKA surgery.

Key words: tranexamic acid, Exacyl, topical application, intra-articular application, blood loss, hidden blood loss, total knee arthroplasty, complications.

ÚVOD

Totální náhrada kolenního kloubu patří mezi operace se středně velkými krevními ztrátami. Krevní ztráty indukují v závislosti na předoperační hladině hemoglobinu a dalších parametrech podání krevních transfuzí, což s sebou nese určitá rizika pro pacienta (7, 18) a je to samozřejmě náročné i pro transfuzní službu. Z naší předchozí studie vyplynulo, že u TEP kolena se krevní ztráty pohybují v rozmezí $1\,158 \pm 452$ ml (13). Pokud bychom hypoteticky u každé náhrady kolena hradili jednu erytrocytární masu, spotřebovali bychom jen na našem pracovišti za rok 70 litrů tohoto krevního derivátu.

Od poloviny devadesátých let se studují klinické aplikace pro použití kyseliny tranexamové, včetně použití u primárních kloubních náhrad kyčlí a kolen. Kyselina tranexamová (TXA, Exacyl) je syntetické antifibrinolytikum, které redukuje krevní ztráty inhibicí fibrinolytické aktivity plazminogenu. Při lokální aplikaci TXA se využívá jejího antifibrinolytického efektu přímo na krvácející lůžko. Výhodou lokální aplikace je jednoduchost, maximum koncentrace TXA v místě aplikace, možnost bezpečného podání vyšší dávky TXA s minimální resorpcí do krevního oběhu. Z našeho recentního přehledu literatury vyplývá, že jsou dostatečně doloženy postupy s intravenózním podáním TXA (12). Lokální aplikace je sice po všech stránkách pro pacienta atraktivnější, avšak existuje pro ni podstatně méně klinických studií. Zbývá optimalizovat koncentraci, délku aplikace, načasování, pooperační režim (počet a délka uzavření drénů) apod.

Kyselinu tranexamovou rutinně používáme od podzimu 2014. Podle celé řady studií lokální podání TXA dosahuje srovnatelných výsledků jako její intravenózní aplikace (2, 15, 16). Dokonce podle metaanalýzy je lokální podání bezpečnější (3). Další studie také prokázaly bezpečnost jak lokálního, stejně tak i. v. podání TXA (14, 17, 21). Podrobný přehled o využití a možnostech aplikace TXA jsme publikovali v lednu 2016 (12).

Primárním cílem naší studie bylo stanovit rozsah krevních ztrát a spotřebu krevních transfuzí v návaznosti na konkrétní protokol podání TXA u TEP kolenního kloubu. Zajímalo nás také srovnání hladiny pooperačního hemoglobinu a jeho pokles v časném pooperačním období. Dále jsme se pokusili modelovat ekonomický přínos lokální aplikace TXA.

MATERIÁL A METODIKA

Soubor pacientů

Do studie jsme zařadili celkem 238 po sobě jdoucích pacientů (85

mužů a 153 žen), u kterých jsme na našem pracovišti v období od ledna 2013 do listopadu 2015 implantovali náhradu kolenního kloubu (hlavní kritérium pro zařazení do studie). Dalšími zařazovacími kritérii byly: normální předoperační parametry krevního obrazu (hemoglobin, trombocyty) a krevní srážlivosti (INR, Quick, a PTT). Do studie naopak nebyli zařazeni pacienti, kteří měli anamnesticky jakékoliv onemocnění s poruchou srážení krve. Základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 1.

Pacienti byli náhodně rozděleni do dvou souborů, jedné skupině byla peroperačně aplikovaná TXA, druhé ne. První soubor zahrnoval 119 pacientů (41 mužů a 78 žen), u kterých jsme během operace aplikovali lokálně TXA podle předem stanoveného protokolu. Do druhého souboru jsme zařadili rovněž 119 pacientů (44 mužů a 75 žen), u kterých jsme naopak během operace TXA nepoužili. Pacienti se nelišili podle věku ($p = 0,878$), primární diagnózy ($p = 1,000$), typu antikoagulace před operací ($p = 0,952$) a ani v dalších základních charakteristikách (tab. 1, 2). V tabulce 3 jsou uvedeny hodnoty předoperačních laboratorních vyšetření.

Předoperační údaje a příprava k operaci

Sběr dat probíhal prospektivně podle předem stanoveného postupu. Proces získávání dat začínal v den při-

Tab. 1. Porovnání obou souborů v kvalitativních veličinách

Znak		Soubor				p hodnota
		s TXA		bez TXA		
		Počet	%	Počet	%	
Pohlaví	Muž	41	34,5 %	44	37,0 %	0,787
	Žena	78	65,5 %	75	63,0 %	
Primární vs. sekundární artróza	1	97	81,5 %	98	82,4 %	1,000
	2	22	18,5 %	21	17,6 %	
BMI	Méně než 18,5	0	0,0 %	1	0,8 %	0,918
	18,5-25	13	10,9 %	15	12,6 %	
	25-30	37	31,1 %	40	33,6 %	
	30-35	41	34,5 %	41	34,5 %	
	35-40	19	16,0 %	15	12,6 %	
	Více než 40	9	7,6 %	7	5,9 %	
Diabetes	Ano	32	26,9 %	26	21,8 %	0,450
Kouření	Stopkuřák	3	2, 5 %	9	7,6 %	0,194
	Kuřák	13	10,9 %	10	8,4 %	
	Nekuřák	103	86,6 %	100	84,0 %	
Rtg IKDC	IKDC C	72	60,5 %	60	50,4 %	0,290
	IKDC D	40	33,6 %	51	42,9 %	
	IKDC O	7	5,9 %	8	6,7 %	
Rtg typ primární artrózy	Atrofický	0	0,0 %	1	0,8 %	0,662
	Hypertrofický	30	25,2 %	29	24,4 %	
	Hypotrofický	3	2,5 %	6	5,0 %	
	Normotrofický	86	72,3 %	83	69,7 %	
Antikoagulace před operací	Fraxiparin 0,4 ml	4	3,4 %	4	3,4 %	0,952
	Fraxiparin 0,6 ml	34	28,6 %	31	26,1 %	
	Fraxiparin 0,8 ml	1	0,8 %	2	1,7 %	
	Xarelto 10 mg tbl.	80	67,2 %	82	68,9 %	

Legenda: p – hladina significance; Fraxiparine – nízkomolekulární heparin; Xarelto – Rivaroxaban, inhibitor faktoru Xa; IKDC – International Knee Documentation Committee.

Tab. 2. Porovnání souborů z pohledu průměrného věku

Znak	Soubor				p hodnota
	s TXA		bez TXA		
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Věk	69.8	7.4	69.7	7.7	0.878

Legenda: p – hladina significance; TXA – kyselina tranexamová; SD – směrodatná odchylka.

Tab. 3. Předoperační laboratorní hodnoty

Znak	Soubor				p hodnota
	s TXA		bez TXA		
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Hemoglobin	137,51	12,05	135,46	12,49	0,199
Erytrocyty	4,59	0,43	4,51	0,43	0,164
Hematokrit	0,410	0,043	0,405	0,039	0,370

Legenda: p – hladina significance; TXA – kyselina tranexamová; SD – směrodatná odchylka.

jetí pacienta na oddělení, tzn. den před operací. Registraci lékařských dat prováděl lékař při přijímacím pohovoru, zaznamenal také základní anamnestická data, včetně primární diagnózy a provedeného klinického vyšetření. Předoperační laboratorní hodnoty (hemoglobin, hematokrit, trombocyty, INR, Quick, a PTT), získané z předoperačního interního vyšetření, nesměly být starší než týden. Pokud byly vybrané laboratorní hodnoty mimo hranice normy, byl pacient automaticky vyřazen ze studie. Kontrolu dat a registraci lékařských údajů prováděl první autor.

Příprava pacienta byla zahájena v den příjmu, tzn. den před operací. Z hlediska prevence TEN jsme aplikovali nízkomolekulární heparin (Fraxiparine, od firmy GlaxoSmithKline), který jsme podali subkutánně poprvé 12 hodin před operací v dávce, kterou doporučuje výrobce. Alternativně jsme podávali perorální antikoagulant Rivaroxaban (Xarelto, od firmy Bayer). První dávka Rivaroxabanu byla podána 6 až 8 hodin po operaci. Z hlediska prevence pooperační infekce jsme nejčastěji podávali cefalosporinové antibiotikum III. generace (Cefazolin 1 g i. v., od firmy Sandoz). V případě alergie antibiotikum ze skupiny linkosamidů (Clindamycin 600 mg i. v., od firmy Pfizer). Antibiotikum bylo podáno intravenózně třicet až šedesát minut před operací. Další dvě dávky jsme aplikovali po 8 hodinách.

Operační postup a implantát

Operace jsme prováděli v celkové anebo svodné anestezii. Přístup do kloubu byl veden ze střední kožní incize a z mediálního parapatelárního přístupu. Krvácení bylo stavěno průběžně během operace elektrokoagulací. Turniket jsme napouštěli pouze na cementování (obvykle na 10 až 15 minut). Použili jsme pouze cementované implantáty Columbus (B-Braun) nebo Sigma (DePuy Synthes).

Protokol aplikace TXA během operace

Kyselinu tranexamovou (Exacyl, od firmy Sanofi Winthrop Industrie) jsme naředili v dávce 2 g TXA do

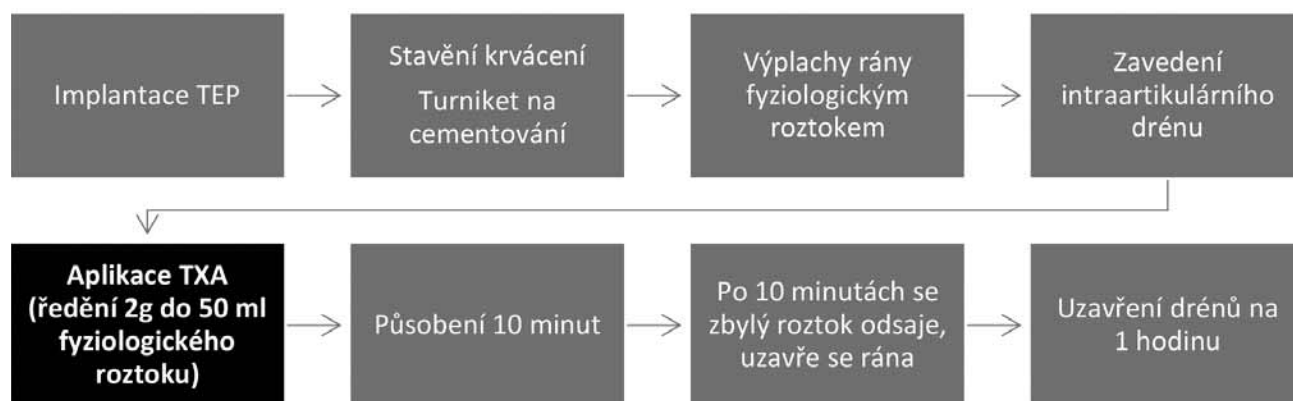
50 ml fyziologického roztoku. Takto naředěný roztok jsme aplikovali do kloubu výplachem (ponechali 10 minut působit) ve fázi před uzavřením kloubního pouzdra po implantaci endoprotézy a aplikaci drénů. Následně jsme uzavřeli drény po dobu 1 hodiny od operace (obr. 1).

Měření pooperačních krevních ztrát a množství krevních transfuzí

Krevní ztráty a pooperační laboratorní hodnoty sledovala a zaznamenávala proškolená zdravotní sestra. Výsledný objem krevních ztrát jsme stanovili tak, že jsme sečetli kvalifikovaný odhad peroperačních krevních ztrát s pooperačními ztrátami krve v odsavné drenáži. Peroperační krevní ztráty jsme zjišťovali tak, že jsme odečetli objem roztoků použitých k výplachům operační rány od celkového objemu tekutiny nashromážděné v odsavné nádobě na operačním sále. Navíc jsme připočetli odhad krve v sušení, resp. v rouškách. Redonovy drény či rekuperaci jsme extrahovali nejpozději 2. pooperační den.

Skryté krevní ztráty jsme vypočítali podle vzorce, který zahrnuje peroperační a pooperační ztráty vztažené k pohlaví a váze pacienta (6).

Zaznamenávali jsme i počet podaných krevních transfuzí, resp. jejich typ (autotransfuze, transfuze alogenní krve).



Obr. 1. Algoritmus lokálního podání TXA u primární náhrady kolenního kloubu na naší klinice.

Hemoglobin a hematokrit

V pooperačním období jsme sledovali hladinu hemoglobinu a hematokritu. U každého pacienta byl proveden první odběr 4 hodiny po operaci, další odběr jsme provedli 1. pooperační den a u některých pacientů i 2. pooperační den. Tím, že jsme měli k dispozici předoperační výchozí hodnoty, bylo možné stanovit pokles hemoglobinu (rozdíl mezi předoperační a pooperační hodnotou) indukovaný operací.

Sledování dalších pooperačních parametrů

Sledovali jsme jednak chování operační rány, jednak přítomnost a lokalizaci hematomu. Sekreci z rány jsme zaznamenávali, jestliže přetrvávala i po 4. pooperačním dnu. Hodnotili jsme otok kloubu, rozsah pohybu a bolesti po operaci (VAS skóre – vizuální analogová škála, spotřeba analgetik). Od přivezení pacienta z operačního sálu až do 2. pooperačního dne jsme u každého pacienta sledovali spotřebu analgetik. U každého pacienta jsme zaznamenali typ zvoleného analgetika, cestu aplikace (intravenózní nebo perorální) a dobu podání od operace.

Statistika

Distribuce kvantitativních dat byla ověřena Shapirovým-Wilkovým testem normality. Data, která měla normální distribuci, byla prezentována pomocí průměru a směrodatné odchylky a pro ověření rozdílů mezi skupinami byl použit dvouvýběrový *t*-test. Pokud data neměla normální distribuci, byla popsána i pomocí mediánu, minimální a maximální hodnoty, respektive 5. a 95. percentilu. Porovnání skupin bylo provedeno neparametrickým Mannovým-Whitneyovým *U*-testem. Kvalitativní data byla popsána pomocí absolutních a relativních četností a analyzována Fisherovým přesným testem. Ke statistické analýze byl použit software IBM SPSS Statistics 23. Všechny testy byly provedeny na hladině statistické významnosti 0,05.

VÝSLEDKY

Krevní ztráty včetně skrytých krevních ztrát

Pacienti s TXA měli signifikantně nižší krevní ztráty do drénů ($456,7 \pm 270,8$ ml vs. $640,5 \pm 448,2$ ml; $p = 0,004$). Medián krevních ztrát do drénů byl u pacientů s TXA o 22 % nižší. Pokud jsme počítali celkové krevní ztráty (peroperační + pooperační), měli pacienti s TXA medián o 13,6 % nižší než pacienti bez TXA (1 000,6 ml vs. 1 136,8 ml). Průměrné celkové krevní ztráty (peroperační + pooperační) se pohybovaly u pacientů s TXA $762,4 \pm 345,2$ ml (průměr \pm směrodatná odchylka),

Tab. 4. Množství pooperačních krevních ztrát

Znak	Soubor										p hodnota
	s TXA					bez TXA					
	Medián	Min	Max	Průměr	SD	Medián	Min	Max	Průměr	SD	
Krevní ztráty celkem do drénů (ml)	450,0	20,0	1350,0	456,7	270,8	550,0	50,0	2200,0	640,5	448,2	0,004
Celkové krevní ztráty (ml)	750,0	200,0	1700,0	762,4	345,2	920,0	200,0	2500,0	995,5	457,3	0,0001
Celkové krevní ztráty včetně skrytých ztrát (ml)	1000,6	163,8	2379,9	1018,8	484,5	1136,8	10,9	3174,5	1196,1	599,6	0,030

Legenda: *p* – hladina significance; TXA – kyselina tranexamová; Min – minimum; Max – maximum; SD – směrodatná odchylka. Celkové krevní ztráty = součet peroperačních a pooperačních ztrát.

Tab. 5. Pooperační spotřeba krevních transfuzí

Znak	Soubor										p hodnota
	s TXA					bez TXA					
	Medián	P 05	P 95	Průměr	SD	Medián	P 05	P 95	Průměr	SD	
EBR (počet)	2,0	1,0	2,0	1,8	0,4	1,0	1,0	3,0	1,6	1,3	< 0,0004
AEBR	0,0	0,0	2,0	0,2	0,5	0,0	0,0	2,0	0,6	0,9	< 0,0001
AMP	0,0	0,0	2,0	0,2	0,5	0,0	0,0	2,0	0,6	0,9	< 0,0001

Legenda: *p* – hladina significance; EBR – alogenní transfuze; TXA – kyselina tranexamová; *P* – percentil; SD – směrodatná odchylka; AEBR – autotransfuze; AMP – autologní mražená plazma.

u druhého souboru bez TXA $995,5 \pm 457,3$ ml. Rozdíl v množství celkových krevních ztrát byl signifikantní ($p = 0,0001$). Pokud jsme sečetli celkové krevní ztráty a skryté ztráty (tzn. ztráty krve do měkkých tkání, byl rozdíl také signifikantní ($p = 0,030$). Detailní analýza množství krevních ztrát je uvedena v tabulce 4.

Spotřeba krevních transfuzí

Mezi pacienty s TXA byl významně nižší podíl pacientů, kteří dostali EBR (alogenní transfuze) ve srovnání s pacienty bez TXA ($p = 0,0004$). V souboru pacientů s TXA byla nižší spotřeba krevních transfuzí o 76 % (9 vs. 37 jednotek krevních transfuzí), ($p = 0,0004$). Další podrobnosti o rozsahu krevních převodů jsou uvedeny v tabulce 5.

Hladina hemoglobinu a další laboratorní hodnoty

Pacienti s TXA měli 4 hodiny po operaci významně vyšší hodnoty hemoglobinu ($p = 0,015$). Naopak první a druhý pooperační den se již soubory významně nelišily. Průměrný pokles hemoglobinu (předoperační – pooperační) byl v souboru s TXA přibližně o 3 g/l nižší (2,4 g/l). Pokud jsme kategorizovali hemoglobin podle hladiny, zjistili jsme, že v souboru s TXA nebyl žádný pacient, který by měl hladinu hemoglobinu pod 80 g/l a naopak zastoupení pacientů s hladinou hemoglobinu nad 131 g/l bylo o 12 % vyšší než u pacientů bez aplikace TXA. Detailní analýza distribuce hladiny hemoglobinu je uvedena v tabulkách 6–8.

Tab. 6. Srovnání předoperačních a pooperačních laboratorních hodnot

Znak	Parametr	Soubor				p hodnota	
		s TXA		bez TXA			
		Průměr	SD	Průměr	SD		
před operací	Hemoglobin předoper.	137,51	12,05	135,46	12,49	0,199	
	Erytrocyty	4,59	0,43	4,51	0,43	0,164	
	Hematokrit	0,410	0,043	0,405	0,039	0,370	
0. den	Hemoglobin 0. den	121,61	13,53	117,16	14,58	0,015	
	Erytrocyty	4,05	0,48	3,90	0,44	0,014	
	Hematokrit	0,361	0,039	0,349	0,042	0,022	
	Trombocyty	206,50	51,96	206,31	65,82	0,981	
	1. den	Hemoglobin 1. den	111,66	13,02	108,71	12,11	0,072
		Erytrocyty	3,78	0,47	3,62	0,41	0,008
Hematokrit		0,333	0,038	0,323	0,036	0,046	
	Trombocyty	196,27	55,25	184,89	57,92	0,122	
	2. den	Hemoglobin 2. den	103,31	14,50	101,91	11,33	0,549
		Erytrocyty	3,48	0,46	3,42	0,41	0,416
Hematokrit		0,317	0,043	0,304	0,034	0,073	
	Trombocyty	197,73	58,25	179,23	59,41	0,092	

Legenda: p – hladina significance; TXA – kyselina tranexamová; SD – směrodatná odchylka.

Tab. 7. Srovnání poklesu a rozdílu pooperačního hemoglobinu

Znak	Soubor				p hodnota
	s TXA		bez TXA		
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Pokles hemoglobinu (předopcr. - poopcr.)	15,9	9,8	18,3	11,3	0,083
Rozdíl hemoglobinu 0. den a 1. den	-9,95	7,25	-8,45	11,62	0,232
Průměrný hemoglobin do 1. dne (0. den až 1.den)	116,6	12,7	112,9	12,0	0,023
Průměrný hemoglobin do 2. dne (0. den až 2. den)	109,4	12,9	108,6	10,9	0,673

Legenda: p – hladina significance; TXA – kyselina tranexamová; SD – směrodatná odchylka.

Tab. 8. Distribuce pooperační hladiny hemoglobinu

Znak		Soubor		Celkem
		s TXA	bez TXA	
méně než 80 g/l	Počet	0	2	2
	%	0,0 %	1,7 %	0,8 %
81-90 g/l	Počet	1	0	1
	%	0,8 %	0,0 %	0,4 %
91-100 g/l	Počet	1	7	8
	%	0,8 %	5,9 %	3,4 %
101-110 g/l	Počet	23	25	48
	%	19,3 %	21,0 %	20,2 %
111-120 g/l	Počet	36	45	81
	%	30,3 %	37,8 %	34,0 %
121-130 g/l	Počet	26	22	48
	%	21,8 %	18,5 %	20,2 %
více než 131 g/l	Počet	32	18	50
	%	26,9 %	15,1 %	21,0 %

Legenda: TXA – kyselina tranexamová.

Komplikace za hospitalizace včetně revizí

Pacienti s TXA měli významně nižší výskyt hematomů ($p = 0,0003$). Pokud se vyskytly hematomy v souborech s TXA, byly menšího rozsahu ve srovnání s pacienty bez TXA. Ne-prokázali jsme, že by pacienti s TXA měli vyšší výskyt sekrece z rány nebo po extrakci Redonových drénů po 4. pooperačním dnu ($p = 1,000$). Stejně tak se nepotvrdilo, že by pacienti po aplikaci TXA měli pooperačně větší otok kloubu. V souboru s TXA jsme revidovali pouze jednoho pacienta z důvodu poruchy hojení rány, zatímco v souboru bez TXA byl počet revidovaných pacientů 7. Revize má hraniční signifikanci, ale vzhledem k malým četnostem není rozdíl statisticky významný ($p = 0,066$). Detailní pohled na výskyt časných komplikací je uveden v tabulce 9.

Pooperační flexe

Pacienti po lokální aplikaci TXA měli při propuštění z pooperačního oddělení (6.–7. pooperační den) signifikantně vyšší stupeň flexe ($p = 0,0001$). Průměrná pooperační flexe byla u pacientů s TXA 86,3 stupňů, zatímco u pacientů bez TXA 77,6 stupňů. Grafické znázornění pooperační flexe u obou souborů je uvedeno v grafu 1.

Bolest podle VAS

Pacienti s TXA měli v den operace významně nižší hodnoty na škále VAS, ostatní dny se významně nelišily. Stejně tak u pacientů s TXA byla signifikantně menší spotřeba analgetik ($p = 0,0001$). Analýza spotřeby analgetik je uvedena níže v tabulce 10.

Ekonomický dopad lokální aplikace TXA

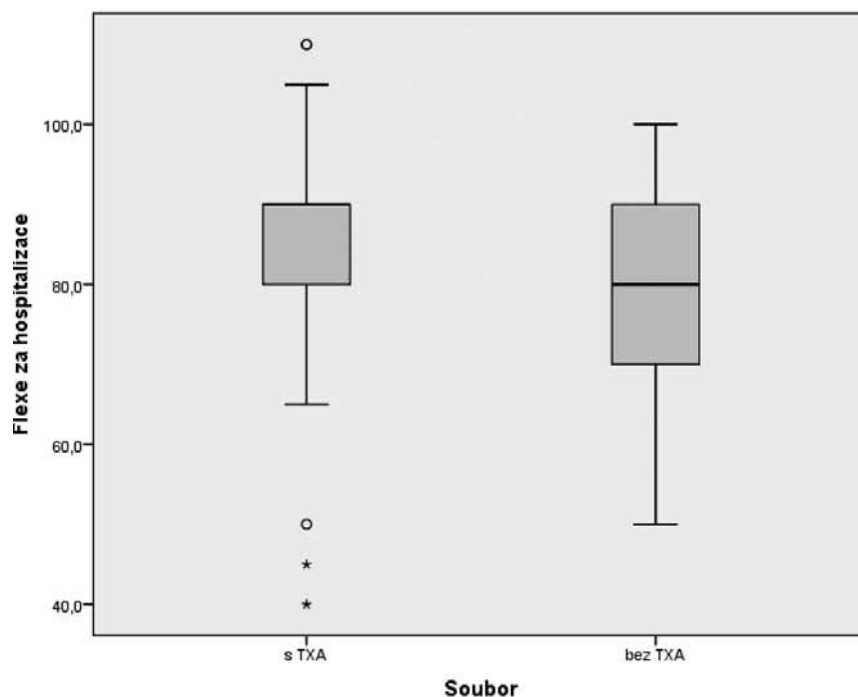
Na straně nákladů byla započtena cena krevních transfuzí, rekuperačních setů a TXA. Z jednoduchého výpočtu vyplynula jednoznačná úspora v souvislosti s redukcí spotřeby krevních transfuzí a eliminace rekuperačních setů. V souboru s TXA byla úspora signifikantně vyšší ($p = 0,0004$). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 11.

DISKUSE

V naší studii prezentujeme výsledky dopadu lokální aplikace kyseliny tranexamové na množství krevních ztrát, spotřebu krevních transfuzí, pooperační bolest a rozsah pooperační flexe za hospitalizace u 119 pacientů po primární náhradě kolenního kloubu. O vlivu TXA na redukci krevních ztrát se dnes už nepochybuje. Hledá se optimální režim a sleduje se bezpečnostní profil. Nově jsme zjistili příznivý krátkodobý vliv na pooperační bolesti a rozsah pohybu.

Podle Petrlíčka et al. byly krevní ztráty u primární TEP kolena po intravenózní aplikaci TXA téměř dvakrát nižší než v kontrolní skupině (185 ± 104 vs. 357 ± 102 ml, $p < 0,001$), (16). V dalších sledovaných intervalech je rozdíl statisticky významný s největším absolutním rozdílem u celkových ztrát (504 ± 214 vs. 815 ± 231 ml, $p < 0,001$). V naší studii jsme prokázali signifikantně nižší krevní ztráty po lokální aplikaci TXA, a to jak do drénů, tak i v kategorii celkových krevních ztrát. Průměrné celkové krevní ztráty (peroperační + pooperační) byly u pacientů s TXA $762,4 \pm 345,2$ ml (průměr \pm směrodatná odchylka), u kontrolního souboru bez TXA $995,5 \pm 457,3$ ml. Průměrný odpad krve do drénů byl u pacientů s TXA $456,7 \pm 270,8$ a u pacientů bez TXA $640,5 \pm 448,2$ ($p = 0,0004$). Srovnatelný efekt lokální aplikace kyseliny tranexamové uvádí většina studií včetně metaanalýz randomizovaných klinických studií (3, 15, 24, 25). Rozdíly v pooperačních ztrátách se přitom pohybují ve stovkách mililitrů krve. Například podle Wonga et al. došlo po lokální aplikaci TXA u cementované kolenní náhrady k redukci krevních ztrát o 20 až 25 % (resp. o 300 až 400 ml), což vedlo k vyšší pooperační hladině hemoglobinu o 16 až 17 % (23). Zajímavé je, že pooperační krevní ztráty se u pacientů s rozdílnou dávkou TXA nijak zásadně nelišily. Celkové krevní ztráty byly 1 295 ml (u dávky 1,5 g TXA) a 1 208 ml (u dávky 3 g TXA), zatímco bez použití TXA byly krevní ztráty průměrně 1 610 ml. Aguilera et al. uvádí nejnížší celkové krevní ztráty po lokální, resp. intra-

Graf 1. Srovnání pooperační flexe za hospitalizace



Legenda: Vodorovná čára v krabici znázorňuje hodnotu mediánu, dolní hrana krabice hodnotu 1. kvartilu (25. percentil), horní hrana hodnotu 3. kvartilu (75. percentil). Anténky ukazují maximální a minimální naměřené hodnoty pokud byly v souboru nalezeny odlehlé a extrémní hodnoty jsou zakresleny kroužky a hvězdičkami.

Tab. 9. Srovnání výskytu časných pooperačních komplikací za hospitalizace

Znak		Soubor				p hodnota
		s TXA		bez TXA		
		Počet	%	Počet	%	
Hematom	Ano	30	25,2%	58	48,7%	0,0003
Hcmatom velikost	bez hematomu	89	74,8%	61	51,3%	0,0001
	do 10x10 cm	14	11,8%	15	12,6%	
	nad 10x10 cm	15	12,6%	30	25,2%	
	téměř celá končetina	1	0,8%	13	10,9%	
Sekrece	Ano	7	5,9%	6	5,0%	1,000
Otok končetiny	Ano	25	21,0%	37	31,1%	0,104
Revize	Ano	1	0,8%	7	5,9%	0,066

Legenda: p – hladina signifikance; SD – směrodatná odchylka.

Tab. 10. Spotřeba pooperačních analgetik

Znak	Soubor										p hodnota
	s TXA					bez TXA					
	Medián	P 05	P 95	Průměr	SD	Medián	P 05	P 95	Průměr	SD	
Počet analgetik za 0. den	2,0	0,0	3,0	2,0	0,9	3,0	1,0	4,0	2,5	0,9	<0,0001
Analgetika 1. den	3,0	1,0	5,0	2,6	1,2	2,0	1,0	4,0	2,5	1,1	0,341
Analgetika 2. den	2,0	0,0	4,0	2,0	1,1	2,0	0,0	3,0	1,8	1,1	0,309

Legenda: p – hladina signifikance; TXA – kyselina tranexamová; P – percentil; SD – směrodatná odchylka.

Tab. 11. Analýza typu náklady – přínos

Znak	Soubor										p hladina
	s TXA					bez TXA					
	Medián	Min	Max	Průměr	SD	Medián	Min	Max	Průměr	SD	
Spotřeba krevních transfuzí (Kč)	0	0	2800	106	521	0	0	9800	439	1209	0,0004
Včetně AEER	0	0	3600	247	662	800	0	10600	889	1319	<0,0001
Rekuperace náklady	0	0	1800	442	674	800	0	1800	580	379	0,0034
Celkem náklady EBR, rekuperace	0	0	4250	547	857	800	0	10600	1018	1339	0,0001
Celkem náklady AEER, rekuperace, EBR	0	0	5050	689	892	800	0	11400	1469	1303	<0,0001

Legenda: p – hladina signifikance; TXA – kyselina tranexamová; Min – minimální hodnota; Max – maximální hodnota; SD – směrodatná odchylka; AEER – autologní krevní transfuze; EBR – alogenní krevní transfuze.

Tab. 12. Studie ukazující signifikantní vliv lokálního podání TXA na snížení krevních ztrát a spotřeby krevních transfuzí

Studie	Typ náhrady (počet)	Redukce krevních ztrát (hodnota p)*	Redukce spotřeby KT (hodnota p)*
Wong et al. (23)	99	p < 0,017	N
Lin et al. (11)	126	p < 0,001	p = 0,009
Sa-NGasongsong et al. (20)	135	p = 0,09	p = 0,005
Maniar et al. (14)	206	p = 0,048	N
Aguilera et al. (1)	50	p < 0,001	p = 0,001
Alshryda et al. (2)	157	p = 0,0003	p = 0,001
Ishida et al. (9)	100	p < 0,001	N
Georgidas et al. (4)	101	p < 0,001	p = 0,118

Legenda: KT – krevní transfuze; N – není uvedeno.

venózní aplikaci TXA (817 ml versus 1021 ml), (p < 0,001), (1). Zatímco u pacientů bez aplikace TXA byly ztráty podstatně vyšší (1 415 ml). Stejně tak i viditelné ztráty do drénů se pooperačně lišily (i. v. TXA 200 ml, lokální TXA 144 ml, bez TXA 538 ml), (p < 0,001). Naopak stejní autoři nezjistili signifikantní rozdíl v množství skrytých krevních ztrát. V naší studii jsme rovněž neprokázali, že by TXA zvyšovala celkové krevní ztráty včetně skrytých ztrát.

Primárním důsledkem podávání TXA je snížení krevních ztrát, což by mělo automaticky vést k méně časté indikaci krevních transfuzí. U našeho souboru snížila TXA spotřebu krevních transfuzí o 76 % ve srovnání se souborem bez TXA (p = 0,0004). Několik metaanalýz potvrdilo, že TXA vede systematicky a prokazatelně k redukci krevních ztrát a spotřeby krevních transfuzí (3, 15, 25). Tento vztah je tedy možné považovat za prokázaný u TEP kolena pro lokální i celkové podávání TXA (tab. 12). Podle jedné z nejrozsáhlejších studií zahrnující 872 416 náhrad kolen a kyčlí bylo zjištěno, že po intravenózní aplikaci TXA došlo k redukci spotřeby

allogenních a autologních transfuzí až o 69 % (17). Podle Zhanga et al. se při intravenózním podání TXA snižuje pravděpodobnost podání krevní transfuze o 56 % (25).

Pacient s TXA by tedy v porovnání s kontrolou měl mít nejen významně nižší spotřebu alogenní krve (viz výše), ale také by měl být „méně anemický“. V naší studii se nám podařilo prokázat, že pacienti s TXA měli první pooperační den významně vyšší hodnoty hemoglobinu (p = 0,014). Podle Ishida et al. došlo po lokální aplikaci TXA pooperačně k menšímu poklesu hemoglobinu ve srovnání se skupinou pacientů bez TXA (p < 0,01), (9). Metaanalýza klinických studií uvádí signifikantně nižší pokles pooperačního hemoglobinu při lokálním použití TXA ve srovnání s placebem (p = 0,0001), (22).

Z pohledu pacienta je nejdůležitější, aby operace byla provázena nízkou četností komplikací a výsledek byl hodnotný a dlouhodobý (19). V naší studii měli pacienti s TXA významně nižší výskyt hematomů (p = 0,0003) a hematomy byly ve srovnání s kontrolní skupinou menší. Hematomy mohou být spojeny s vyšší bolestí a mohou mít negativní vliv i na pooperační rehabilitaci, dávají se do souvislosti s vyšším výskytem poruch hojení rány, bolestmi, otokem atd. Chevet et al. uvádějí, že intravenózní aplikace TXA vedla k signifikantnímu snížení klinicky viditelných hematomů

(8). Většina studií však nezmiňuje výskyt a velikost pooperačních hematomů. Naopak pacienti s TXA se v naší studii ve srovnání s kontrolní skupinou nelišili ve velikosti pooperačního otoku a frekvenci sekrece z rány. Nelze totiž vyloučit, že by se masivní koagula (vytvořená mimo jiné v souvislosti s TXA) mohla z kloubu, resp. z rány vyprazdňovat delší dobu po operaci. Na stranu druhou je možné, že podání TXA snižuje zánětlivou odpověď v oblasti operační rány, což by se mohlo projevit menším pooperačním otokem. K stejnému nálezu dospěli také Ishida et al., když zjistili, že aplikace TXA vedla v prvním týdnu po operaci k menšímu otoku operovaného kloubu (měřeno v úrovni suprapatelárního recesu) ve srovnání se skupinou pacientů bez TXA (p < 0,01), (9).

V naší studii jsme také zjistili lepší rozsah pohybu časně po operaci a menší bolestivost. V těchto indikátorech se studie liší (3, 23). Podle Alshryda et al. není významný rozdíl v pooperačním rozsahu pohybu mezi pacienty s lokálním podáním TXA a placebem (flexe 106, resp. 102 stupňů), (3). Wong et al. neprokázali rozdíl mezi intenzitou bolestí (VAS) v šesti týdnech po operaci (23).

Pacienti s TXA měli průměrnou pooperační hodnotu VAS = 1,6, zatímco v kontrolní skupině bylo průměrné VAS = 0,8. Podobně Chevet et al. neprokázali, že by aplikace TXA vedla ke snížení spotřeby opiátů na tlumení pooperační bolesti (8).

V neposlední řadě je třeba porovnat získaný užitek a náklady spojené s konkrétní intervencí (10). V našich podmínkách se náklady spojené s celkovým/lokálním podáním Exacylu pohybují na úrovni stokorun, zatímco podání jedné jednotky alogenní krve stojí několik tisíc korun. Tzn., pokud bychom lokálně aplikovali doporučenou dávku 2 g Exacylu (4 ampule = 2 g Exacylu), budou náklady přibližně 76 Kč na pacienta (cena je orientační). Naproti tomu podání jedné alogenní transfuze nebo použití rekuperačního systému stojí přibližně 1 800 Kč. Pokud bychom aplikací TXA ušetřili jednu transfuzi, ušetříme více než 1 700 Kč na jednoho operovaného pacienta. Aplikace TXA v naší studii významně snížila náklady na hospitalizaci měřeno redukcí spotřeby krevních transfuzí ($p = 0,0004$). Podle jedné ze studií z USA vedla lokální aplikace po náhradě kolena a kyčle ke snížení celkových nákladů na hospitalizaci o 879 dolarů ($p = 0,0002$), (5). Stejně tak se snižují náklady na opakované laboratorní vyšetření (krevní obraz) z důvodu menšího poklesu pooperačního hemoglobinu u pacientů s TXA.

Předkládaná studie má několik omezení. Zejména v případě peroperačních ztrát jde o hrubé odhady. Neexistuje totiž validovaný protokol, podle něhož by bylo možné postupovat a přesně změřit objem krve v rouškách, krytí, odpadu apod. Dalším omezením naší studie je určitá nejednoznačnost v přístupu lékařů k hrazení pooperačních krevních ztrát. Někteří indikují podání alogenní krve už při hodnotě hemoglobinu 95–99 g/l, zatímco jiní s podáním krve za určitých okolností (mladší pacient, bez známek anemického syndromu atp.) vyčkávají i v případě hladiny 90 g/l a nižší. Takže teoreticky by úspora krevních transfuzí mohla být dokonce vyšší. Diskutováno může být rovněž zvolené hodnocení velikosti hematomů.

ZÁVĚR

Z naší studie vyplývá, že lokální aplikace TXA je efektivní a bezpečná metoda k snížení peroperačních krevních ztrát u pacientů po TEP kolenního kloubu. Její podání vede současně k snížení spotřeby krevních transfuzí a snížení nákladů spojených s hospitalizací. U pacientů s TXA jsme nepozorovali žádné významnější komplikace. Zajímavým vedlejším zjištěním byl menší otok a nižší spotřeba analgetik v časném pooperačním období. V souladu s recentní literaturou je proto vhodné zařadit lokální podání TXA do doporučených postupů u TEP kolena.

Poděkování

Práce by nemohla vzniknout bez pomoci Bc. Barbory Lisické, které tímto velmi děkujeme.

Literatura

1. AGUILERA, X., MARTINEZ-ZAPATA, M. J., HINAREJOS, P., JORDAN, M., LEAL, J., GONZALEZ, J. C., MONLLAU, J. C., CELAYA, F., RODRIGUEZ-ARIAS, A., FERNANDEZ, J. A., PELFORT, X., PUIG-VERDIE, L.: Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: a multicenter, randomized, controlled trial. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 135: 1017–1025, 2015.
2. ALSHRYDA, S., MASON, J., VAGHELA, M., SARDA, P., NARGOL, A., MAHESWARAN, S., TULLOCH, C., ANAND, S., LOGISHETTY, R., STOTHART, B., HUNGIN, A. P.: Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total knee replacement: a randomized controlled trial (TRANX-K). *J. Bone Jt Surg.*, 95-A:1961–1968, 2013.
3. ALSHRYDA, S., SUKEIK, M., SARDA, P., BLENKINSOPP, J., HADDAD, F. S., MASON, J. M.: A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J.*, 96-b: 1005–1015, 2014.
4. GEORGIADIS, A. G., MUH, S. J., SILVERTON, C. D., WEIR, R. M., LAKER, M. W.: A prospective double-blind placebo controlled trial of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 28: 78–82, 2013.
5. GILLETTE, B. P., MARADIT KREMERS, H., DUNCAN, C. M., SMITH, H. M., TROUSDALE, R. T., PAGNANO, M. W., SIERRA, R. J.: Economic impact of tranexamic acid in healthy patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 28: 137–139, 2013.
6. GOOD, L., PETERSON, E., LISANDER, B.: Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br. J. Anaesth.*, 90: 596–599, 2003.
7. HILL, G. E., FRAWLEY, W. H., GRIFFITH, K. E., FORESTNER, J. E., MINEI, J. P.: Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J. Trauma*, 54: 908–914, 2003.
8. CHEVET, I., REMERAND, F., COUVRET, C., BAUD, A., POUPLARD, C., ROSSET, P., LAFFON, M., FUSCIARDI, J.: [Tranexamic acid reduces haematomas but not pain after total knee arthroplasty]. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 30: 17–24, 2011.
9. SHIDA, K., TSUMURA, N., KITAGAWA, A., HAMAMURA, S., FUKUDA, K., DOGAKI, Y., KUBO, S., MATSUMOTO, T., MATSUSHITA, T., CHIN, T., IGUCHI, T., KUROSAKA, M., KURODA, R.: Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int. Orthop.*, 35: 1639–1645, 2011.
10. KUCERA, B., NAHLIK, D., HART, R., OCELAKOVA, L.: [Post-operative retransfusion and intra-operative autotransfusion systems in total knee arthroplasty. A comparison of their efficacy]. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.* 79: 361–366, 2012.
11. LIN, S. Y., CHEN, C. H., FU, Y. C., HUANG, P. J., CHANG, J. K., HUANG, H. T.: The efficacy of combined use of intraarticular and intravenous tranexamic Acid on reducing blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 30: 776–780, 2015.
12. LOSTAK, J., GALLO, J., ZAPLETALOVA, J.: The evidence for usage of tranexamic acid in patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *Ortopedie*, 10: 2016.
13. LOSTAK, J., GALLO, J., MLCUCHOVA, D.: [Multivariate analysis of blood loss during primary total hip or knee arthroplasty]. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 80: 219–225, 2013.
14. MANIAR, R. N., KUMAR, G., SINGHI, T., NAYAK, R. M., MANIAR, P. R.: Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 470: 2605–2612, 2012.
15. PANTELI, M., PAKOSTIDIS, C., DAHABREH, Z., GIANNOUDIS, P. V.: Topical tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Knee*, 20: 300–309, 2013.
16. PETRICEK J., S. J., SADOVSKÝ P., MUSIL D., MEZERA V.: The Effect of Tranexamic Acid on Blood Loss after Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty. Prospective single-centre study. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 82: 418–423, 2015.

17. POERAN, J., RASUL, R., SUZUKI, S., DANNINGER, T., MAZUMDAR, M., OPPERER, M., BOETTNER, F., MEMTSOUDIS, S. G.: Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ*, 349: g4829, 2014.
18. ROSENCHER, N., KERKKAMP, H. E., MACHERAS, G., MUNUERA, L. M., MENICHELLA, G., BARTON, D. M., CREMERS, S., ABRAHAM, I. L.: Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*, 43: 459–469, 2003.
19. RYBKA, V., VAVŘÍK, P., LANDOR, I., DENK, F., HACH, J., KRŮTA, T., SÍBR, M.: [All-polyethylene tibial component in Walter-Motorlet total knee arthroplasty. Long-term outcomes]. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 81: 122–128, 2014.
20. SA-NGASOONGSONG, P., WONGSAK, S., CHANPLAKORN, P., WORATANARAT, P., WECHMONGKOLGORN, S., WIBULPOLPRASERT, B., MULPRUEK, P., KAWINWONGGOWIT, V.: Efficacy of low-dose intra-articular tranexamic acid in total knee replacement; a prospective triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 14: 340, 2013.
21. SHEN, P. F., HOU, W. L., CHEN, J. B., WANG, B., QU, Y. X.: Effectiveness and safety of tranexamic acid for total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Med. Sci. Monit.*, 21: 576–581, 2015.
22. WANG, C., XU, G. J., HAN, Z., MA, J. X., MA, X. L., JIANG, X., WANG, Y.: Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a systemic review and meta-analysis. *Int. J. Surg.*, 15: 134–139, 2015.
23. WONG, J., ABRISHAMI, A., EL BEHEIRY, H., MAHOMED, N. N., RODERICK DAVEY, J., GANDHI, R., SYED, K. A., MUHAMMAD OVAIS HASAN, S., DE SILVA, Y., CHUNG, F.: Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J. Bone Jt Surg.*, 92-A: 2503–2513, 2010.
24. YANG, Z. G., CHEN, W. P., WU, L. D.: Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J. Bone Jt Surg.*, 94-A: 1153–1159, 2012.
25. ZHANG, H., CHEN, J., CHEN, F., QUE, W.: The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 20: 1742–1752, 2012.

Korespondující autor:

Prof. MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.

Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

775 15 Olomouc

E-mail: jiri.gallo@volny.cz