

# Lokální aplikace kyseliny tranexamové u TEP kyčle snižuje krevní ztráty a spotřebu krevních transfuzí

## Local Application of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty Decreases Blood Loss and Consumption of Blood Transfusion

J. LOŠŤÁK<sup>1,2</sup>, J. GALLO<sup>1,2</sup>, M. VEČEŘA<sup>2</sup>, J. ŠPIČKA<sup>2</sup>, K. LANGOVÁ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ortopedická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>2</sup> Ortopedická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>3</sup> Ústav lékařské biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

### ABSTRACT

#### PURPOSE OF THE STUDY

The primary aim of our study was to identify the effects of local application of tranexamic acid (TXA, Exacyl) on the amount of postoperative blood loss and blood transfusion requirement in primary total hip arthroplasty. We also recorded the levels of postoperative haemoglobin and its drop in early period after surgery. In each patient, we monitored in detail the incidence of early complications (haematoma, wound exudate). Lastly, the economic aspect of TXA administration was also taken into account.

#### MATERIAL AND METHODS

The prospective study included a total of 312 patients (122 men and 190 women) undergoing primary total hip arthroplasty (THA) at our department between January 2012 and November 2015. The patients enrolled in the study were divided into the intervention group with local (intra-articular) application of TXA and the control group without using TXA. Each group had 156 patients. The mean age of patients in the group with TXA was 65.6 years and the most frequent indication for THA surgery was primary osteoarthritis (59.0 %). The groups did not show any differences in basic characteristics, which was statistically verified. In each patient the volume of postoperative drainage, total blood loss, including the hidden loss, was recorded. In postoperative period, we monitored the haemoglobin levels and haematocrit. On discharge of each patient from the hospital, the size and site of a haematoma, wound exudate if still present even after postoperative day 4 and early surgical revision were evaluated.

#### RESULTS

In the group with TXA the blood losses from drains were significantly lower compared to the control group ( $493.4 \pm 357.1$  ml vs.  $777.3 \pm 382.5$  ml;  $p < 0.0001$ ). The median value for total blood loss (i.e. drainage volume and hidden loss) in the group with TXA was by 29.5 % lower than the median in the group without TXA (689.2 vs. 977.1 ml). The mean total blood loss (intraoperative + postoperative) was  $783.8 \pm 478.6$  ml (mean  $\pm$  standard deviation) in the patients with TXA and  $1079.7 \pm 487.1$  ml in the second group without TXA. The difference in the total blood loss volume was significant ( $p < 0.0001$ ). In the group with TXA the consumption of blood transfusion was significantly lower by 50 % (20 vs. 40 units), ( $p = 0.0004$ ). The patients with TXA also reported a significantly lower consumption of allogeneic blood ( $p = 0.004$ ), a higher level of postoperative haemoglobin ( $p < 0.0001$ ) and a lower mean drop of haemoglobin ( $p < 0.0001$ ). We did not observe any significant differences in the incidence of haematomas ( $p = 0.644$ ). No higher volume of wound drainage and joint swelling after postoperative day 4 in patients with TXA was found ( $p = 0.565$ ;  $p = 0.242$ ). The TXA group did not show a higher rate of surgical revision ( $p = 1.000$ ). The total economic costs of blood transfusion requirements were significantly lower in the TXA group than in the control group ( $p = 0.004$ ), including consumption of autologous transfusions and blood salvage ( $p < 0.0001$ ).

#### DISCUSSION

The main effect of the local application of TXA is to reduce bleeding which should result in lower postoperative blood loss and consumption of allogeneic blood transfusion. The advantage of the local application of TXA is its easy application and maximum concentration of TXA at the surgical site. In addition, a potential harm associated with a systemic administration of a higher TXA dose is reduced because of only minimal TXA resorption into the circulation. According to a number of recent studies, the local application of TXA achieves comparable results to its intravenous application. The economic benefit of TXA intervention is also worth considering.

#### CONCLUSIONS

The local application of TXA is an effective and, simultaneously, safe method to reduce perioperative blood loss and consumption of blood transfusions and also to decrease the costs of hospital stay in the patients after THA. Another advantage of the local application is the need to administer one dose only, whereas at least two doses need to be administered intravenously in order to achieve the same effect. No significant complications were observed in the patients with TXA. According to the recent literature, it is therefore appropriate to include the local application of TXA among the recommended procedures for THA, as is the case in total knee arthroplasty.

**Key words:** tranexamic acid, local application, blood loss, hidden blood loss, THA, total hip arthroplasty, complications.

## ÚVOD

Přestože viditelné krevní ztráty po totální náhradě kyčelního kloubu nedosahují tak vysokých čísel jako u náhrady kolenního kloubu, jejich množství není zanedbatelné (4, 13). Podle naší předchozí studie se krevní ztráty u TEP (totální endoprotézy) kyčle pohybují v rozmezí  $1\,258 \pm 402,6$  ml (13). Zatímco měřitelné krevní ztráty jsou ve srovnání s TEP kolena o něco nižší, pooperační pokles hemoglobinu je srovnatelný. Průměrně dochází k pooperačnímu poklesu hemoglobinu u náhrady kyčle v rozmezí 22,4 až 38,5 g/l (18). Určitým vysvětlením by mohl být větší podíl krevních ztrát do okolních měkkých tkání (tzv. skryté krevní ztráty) ve srovnání s TEP kolena. Pokles pooperačního hemoglobinu je významným prediktorem spotřeby alogenních transfuzí, které by podle jiných studií mohly například usnadnit vznik infekce kloubní náhrady (11). Snahou je tedy krevní ztráty minimalizovat.

Lokální aplikace kyseliny tranexamové (TXA) je v současné době u náhrad velkých kloubů velmi populární (1, 3, 9, 19). TXA používáme rutinně na naší klinice u náhrady kyčelního i kolenního kloubu od podzimu 2014. Při lokální aplikaci využíváme antifibrinolytického efektu TXA přímo na krvácející lůžko (1). V našem předchozím článku jsme vyhodnotili klinickou užitečnost lokálního podání TXA u primárních náhrad kolen (14). U náhrady kyčle však dosud většina studií stále podporuje intravenózní aplikaci (1).

Primárním cílem naší studie bylo posoudit vliv lokální aplikace TXA na rozsah pooperačních krevních ztrát (do drénů, skryté ztráty), spotřebu krevních transfuzí a pokles hladiny hemoglobinu u primární TEP kyčle.

Pokusili jsme se vyhodnotit také ekonomický přínos lokální aplikace TXA.

## MATERIÁL A METODIKA

## Soubor pacientů

Do studie jsme zařadili celkem 312 pacientů (122 mužů a 190 žen), u kterých jsme na našem pracovišti v období od ledna 2012 do listopadu 2015 implantovali náhradu kyčelního kloubu. Hlavním kritériem pro zařazení do studie byla primární náhrada kyčelního kloubu. Z pohledu primární diagnózy byli do studie zařazení pacienti jak s primární, tak i sekundární artrózou. Ze studie byli vyřazeni pacienti s indikací k TEP pro frakturu krčku. Dalším kritériem zařazení do studie byly normální předoperační parametry krevního obrazu (hemoglobin, trombocyty) a krevní srážlivosti (INR, Quick, aPTT). Do studie nebyli zařazení pacienti, kteří měli anamnesticky jakékoliv onemocnění s poruchou srážení krve.

Podle toho, jestli jsme během operace použili lokálně TXA podle předem stanoveného protokolu anebo ne, byli pacienti zařazení do studie rozdělení na intervenční skupinu („s TXA“) a kontrolní skupinu („bez TXA“). První soubor zahrnoval 156 pacientů (68 mužů a 88 žen), druhý tvořilo rovněž 156 pacientů (54 mužů a 102 žen). Soubory se nelišily podle věku, pohlaví, typu fixace implantátu, volbě antikoagulace před operací ani v dalších základních charakteristikách (tab. 1).

## Předoperační údaje a příprava k operaci

Sběr dat probíhal prospektivně podle předem stanoveného postupu. Proces získávání dat začínal v den přijetí pacienta na oddělení, tzn. den před operací. Registraci lékařských

Tab. 1. Porovnání obou souborů v kvalitativních veličinách

Znak		Soubor				p hodnota
		s TXA		bez TXA		
		počet	%	počet	%	
Pohlaví	muž	68	43,6	54	34,6	0,131 <sup>a</sup>
	žena	88	56,4	102	65,4	
Primární vs. sekundární artróza	1	92	59,0	102	65,4	0,293 <sup>a</sup>
	2	64	41,0	54	34,6	
Průměrný věk		65,6	–	65,7		0,973 <sup>b</sup>
Průměrné BMI		29,1	–	28,6		0,385 <sup>b</sup>
Riziko vzniku infektu	nízké riziko	92	59,0	91	58,3	0,394 <sup>a</sup>
	střední riziko	62	39,7	59	37,8	
	vysoké riziko	2	1,3	6	3,8	
Charlson comorbidity skóre	medián (min–max)	0 (0–14)		1 (0–14)		0,207 <sup>b</sup>
Diabetes	ano	29	18,6	25	16,0	0,654 <sup>a</sup>
Kouření	stopkuřák	14	9,0	18	11,5	0,255 <sup>a</sup>
	kuřák	22	14,1	31	19,9	
	nekuřák	120	76,9	107	68,6	
Podle fixace implantátu	cementovaná	69	44,2	70	44,9	0,789 <sup>a</sup>
	hybridní	21	13,5	17	10,9	
	necementovaná	66	42,3	69	44,2	
Rtg typ primární artrózy (Kellgren-Lawrence)	I, II	14	9,0	8	5,1	0,020 <sup>a</sup>
	III	113	72,4	99	63,5	
	IV	29	18,6	49	31,4	
Antikoagulace před operací	LMWH	63	40,4	56	35,9	0,484 <sup>a</sup>
	Rivaroxaban	93	59,6	100	64,1	

Legenda: TXA – kyselina tranexamová, p – hladina signifikance (<sup>a</sup>Fisherův test, <sup>b</sup>Mannův-Whitneyův U test), rtg – rentgen, LMWH – nízkomolekulární hepariny, BMI – body mass index.

dat prováděl lékař při přijímacím pohovoru, zaznamenal také základní anamnestická data, včetně primární diagnózy a provedení klinického vyšetření. Předoperační laboratorní hodnoty (hemoglobin, hematokrit, trombocyty, INR, Quick, aPTT) 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 prováděli první a třetí spoluautor (JL, MV).

Příprava pacienta byla zahájena v den příjmu, tzn. den před operací. Z hlediska prevence TEN (tromboembolická nemoc) jsme aplikovali u některých pacientů nízkomolekulární heparin (Fraxiparine, od firmy GlaxoSmithKline), který jsme podali subkutánně poprvé 12 hodin před operací v dávce, kterou doporučuje výrobce. Další volbou pro jiné pacienty bylo perorální antikoagulans Rivaroxaban (Xarelto, od firmy Bayer), které se pacientům podávalo 6 až 8 hodin po operaci. V prevenci pooperační infekce jsme nejčastěji podávali Cefazolin (Sandoz) 1 g i. v. V případě alergie byl indikován Clindamycin (Pfizer) 600 mg i. v. Antibiotikum bylo podáno intravenózně třicet až šedesát minut před operací. Další dvě dávky jsme aplikovali po 8 hodinách.

### Operační postup a implantát

Operace kyčelního kloubu byly vedeny v celkové anebo svodné anestezii v poloze na zádech, a to nejčastěji z anterolaterálního (Watsonova-Jonesova) přístupu. Krvácení bylo stavěno průběžně během operace elektrokoagulací. Z pohledu fixace endoprotézy jsme použili kombinace jak cementovaných, tak i necementovaných implantátů. Všechny operace byly vedeny zkušenými operátory.

### Protokol aplikace TXA během operace

Kyselinu tranexamovou (Exacyl, výrobce: Sanofi Winthrop Industrie, Quétigny, Francie) jsme naředili v dávce 3 g TXA do 100 ml fyziologického roztoku. Před implantací acetabulární komponenty jsme aplikovali 20 ml

takto naředěné směsi do acetabula a nechali dvě minuty působit. U cementovaných implantátů jsme následně kostní lůžko vypláchli pulzní laváží, u necementovaných implantátů jsme ponechali lůžko bez výplachu. Stejně tak jsme postupovali po vyřezování femorální dutiny (výplach 20 ml směsi s TXA). Kloub jsme po zakloubení zalili zbytkem roztoku (tj. 60 ml směsi s TXA). Po několika minutách jsme přebytečnou tekutinu z kloubu odsáli a uzavřeli operační ránu. Redonova odsavná drenáž byla uzavřena na 1 hodinu po operaci (obr. 1).

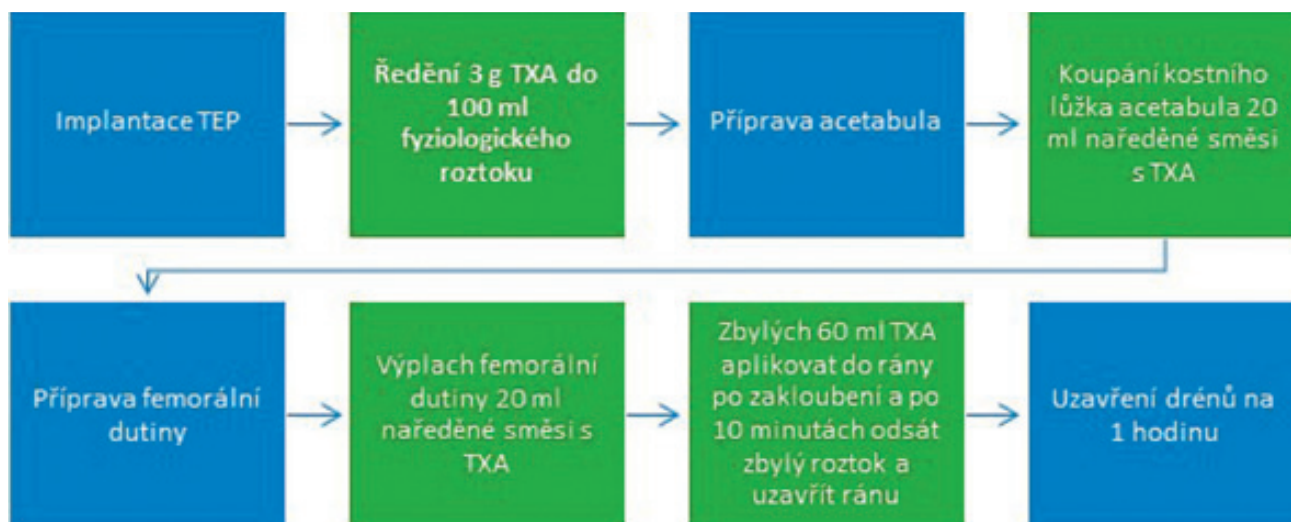
### Měření pooperačních krevních ztrát a množství krevních transfuzí

Krevní ztráty a pooperační laboratorní hodnoty sledovala a zaznamenávala proškolená zdravotní sestra. Výsledný objem krevních ztrát jsme zjistili tak, že jsme sečetli kvalifikovaný odhad peroperačních krevních ztrát s pooperačními ztrátami krve v odsavné drenáži. Peroperační krevní ztráty jsme měřili 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 na pohlaví a váhu pacienta (6). Zaznamenávali jsme počet podaných krevních transfuzí a jejich typ (autotransfuze, transfuze alogenní krve).

### 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.



Obr. 1. Algoritmus lokálního podání TXA u primární náhrady kyčelního kloubu na naší klinice.  
Legenda: TEP – totální endoprotéza, TXA – kyselina tranexamová.

### Sledování dalších pooperačních parametrů

Sledovali jsme chování operační rány, 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 analogové skóre, spotřeba analgetik).

### Statistika

Distribuce kvantitativních dat byla ověřena Shapiro-vým-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. Porovnání skupin bylo provedeno neparametrickým Mannovým-Whitneyovým *U*-testem. Pro porovnání tří skupin byl použit Kruskalův-Wallisův test a následné post hoc testy s Bonferroniho korekcí. 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 (*p*) 0,05.

### VÝSLEDKY

#### Krevní ztráty včetně skrytých krevních ztrát

Pacienti s TXA měli významně nižší krevní ztráty do drénů než pacienti bez TXA ( $493,4 \pm 357,1$  ml vs.  $777,3 \pm 382,5$  ml;  $p < 0,0001$ ). Medián celkových krevních ztrát (tj. ztráty do drénů a skryté) byl u skupiny

s TXA o 29,5 % nižší než medián u skupiny bez TXA (689,2 vs. 977,1 ml). Rozložení dat je ukázáno na grafech 1 a 2. Průměrné celkové krevní ztráty (peroperační + pooperační) se pohybovaly u pacientů s TXA  $783,8 \pm 478,6$  ml (průměr  $\pm$  směrodatná odchylka), u druhého souboru bez TXA  $1\,079,7 \pm 487,1$  ml. Rozdíl v množství celkových krevních ztrát byl signifikantní ( $p < 0,0001$ ). Detailní analýza množství krevních ztrát je uvedena v tabulce 2.

#### Krevní ztráty podle typu fixace implantátu

U pacientů s cementovanou fixací implantátu byly významně nižší krevní ztráty do drénů ve srovnání s pacienty s necementovanou fixací ( $p = 0,026$ ). Detailní analýza množství krevních ztrát podle typu fixace implantátu je uvedena v tabulce 3.

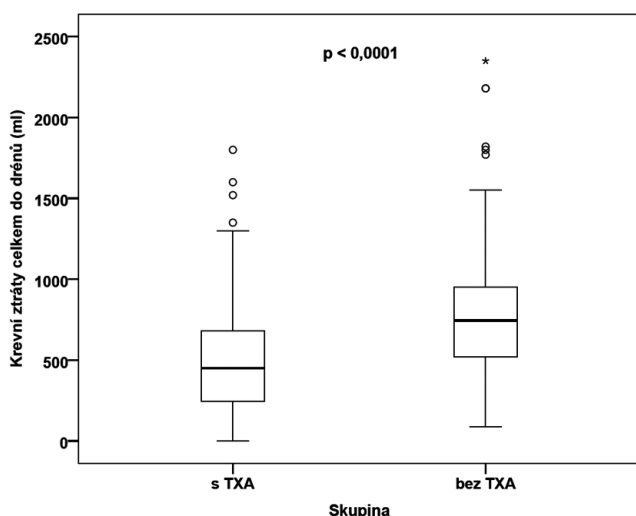
#### Krevní ztráty podle typu anestezie

V závislosti na typu zvolené anestezie se neprokázal rozdíl v množství krevních ztrátách ani během operace, ani pooperačně do drénů ( $p < 0,05$  v obou případech).

#### Spotřeba krevních transfuzí

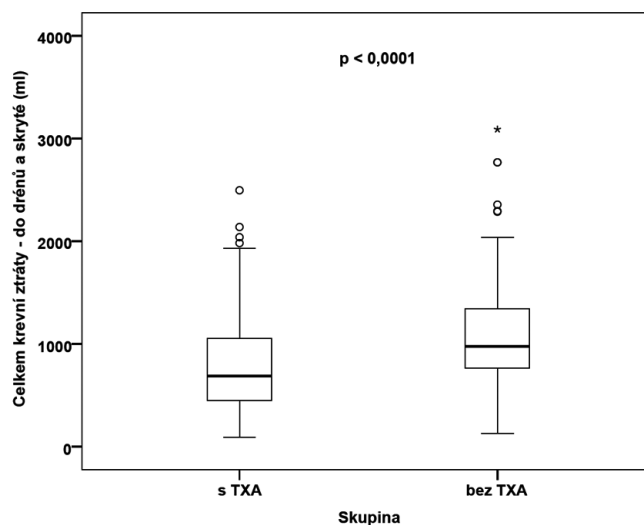
Mezi pacienty s TXA byl významně nižší podíl pacientů, kteří dostali krevní transfuzi, ve srovnání s pacienty bez TXA ( $p = 0,004$ ). V souboru pacientů s TXA byla nižší spotřeba krevních transfuzí o 50 % (20 vs. 40 jednotek krevních transfuzí), ( $p = 0,0004$ ). Množství re-kuperované krve navracené pooperačně zpět pacientovi bylo také u pacientů s TXA nižší ( $p < 0,0001$ ). Další podrobnosti o rozsahu krevních převodů jsou uvedeny v tabulkách 4 a 5.

Graf 1. Velikost celkových krevních ztrát u obou základních skupin



Legenda: Vodorovná čára v krabici znázorňuje hodnotu mediánu, dolní hrana krabice hodnotu 1. kvartilu (25. percentilu), horní hrana hodnotu 3. kvartilu (75. percentilu). Anténky ukazují maximální a minimální naměřené hodnoty, odlehlé a extrémní hodnoty jsou zakresleny kroužky a hvězdičkami; TXA – kyselina tranexamová.

Graf 2. Krevní ztráty do drénů a skryté ztráty u obou skupin pacientů



Legenda: Vodorovná čára v krabici znázorňuje hodnotu mediánu, dolní hrana krabice hodnotu 1. kvartilu (25. percentilu), horní hrana hodnotu 3. kvartilu (75. percentilu). Anténky ukazují maximální a minimální naměřené hodnoty, odlehlé a extrémní hodnoty jsou zakresleny kroužky a hvězdičkami; TXA – kyselina tranexamová.



Tab. 2. 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	0,0	1 800,0	493,4	357,1	745,0	90,0	2 350,0	777,3	382,5	< 0,0001
Celkové krevní ztráty (ml)	255,4	7,0	696,2	290,4	146,3	283,9	4,9	775,8	302,4	165,5	0,382
Celkové krevní ztráty včetně skrytých ztrát (ml)	689,2	92,4	2 496,2	783,8	478,6	977,1	127,5	3 089,3	1 079,7	487,1	< 0,0001

Legenda: TXA – kyselina tranexamová, p – hladina signifikance (Mann-Whitneyův U-test), SD – směrodatná odchylka; Celkové ztráty = součet pooperačních a pooperačních ztrát.

Tab. 3. Srovnání krevních ztrát do drénů podle fixace implantátu

	Podle fixace implantátu									p	post hoc testy		
	C-TEP (n = 139)			NC-TEP (n = 135)			H-TEP (n = 38)				C-TEP vs. NC-TEP	C-TEP vs. H-TEP	C-TEP vs. H-TEP
	medián	min	max	medián	min	max	medián	min	max		p	p	p
Krevní ztráty celkem do drénů	540	0	2 180	670	0	1 820	560	0	2 350	<b>0,020</b>	<b>0,026</b>	1,000	0,235

Legenda: TXA – kyselina tranexamová, C-TEP – kombinace cementované jamky a dřívku, NC-TEP – kombinace necementované jamky a dřívku, H-TEP – kombinace necementovaného a cementovaného implantátu, p – hladina signifikance (Kruskalův-Wallisův test).

Tab. 4. Pooperační spotřeba krevních transfuzí (kvantitativní popis + porovnání)

Znak	Soubor										p hodnota
	s TXA					bez TXA					
	medián	min	max	průměr	SD	medián	min	max	průměr	SD	
EBR (počet)	0	0	3	0,2	0,5	0	0	3	0,4	0,7	<b>0,004</b>
AT (AEBR + AP)	0	0	3	0,3	0,6	0	0	3	0,8	0,9	< 0,0001
EBR včetně AT	0	0	5	0,5	0,8	1	0	4	1,2	1,0	< 0,0001
Rekuperace (ml)	0	0	850	101,3	139,8	300	0	1 200	302,4	276,9	< 0,0001

Legenda: TXA – kyselina tranexamová, p – hladina signifikance (Mann-Whitneyův U-test), SD – směrodatná odchylka, EBR – alogenní transfuze, AT – autologní transfuze, AEBR – autologní erytrocytární koncentrát, AP – autologní mražená plazma.

Tab. 5. Četnostní popis pooperační spotřeby krevních transfuzí

	počet	Soubor				p hodnota
		s TXA		bez TXA		
		počet	%	počet	%	
AT (AEBR+AP)	0	122	78,2 %	85	54,5 %	< 0,0001
	1	21	13,5 %	25	16,0 %	
	2	12	7,7 %	41	26,3 %	
	3	1	0,6 %	5	3,2 %	
EBR	0	136	87,2 %	116	74,4 %	<b>0,004</b>
	1	13	8,3 %	25	16,0 %	
	2	5	3,2 %	11	7,1 %	
	3	2	1,3 %	4	2,6 %	
Rekuperace	ano	76	48,7 %	119	76,3 %	< 0,0001
	ne	80	51,3 %	37	23,7 %	

Legenda: TXA – kyselina tranexamová, p – hladina signifikance (Fisherův test), AT – autologní transfuze, AEBR – autologní erytrocytární koncentrát, AP – autologní mražená plazma, EBR – alogenní erytrocytární koncentrát.

### Komplikace za hospitalizace včetně revizí

Nepozorovali jsme žádné významné rozdíly ve výskytu hematomů ( $p = 0,644$ ). Z pohledu distribuce hematomů podle jejich velikosti se soubory také nelišily ( $p = 0,286$ ). Neprokázali jsme, že by pacienti s TXA měli vyšší výskyt sekrece z rány nebo po extrakci Redonových drénů po 4. pooperačním dnu ( $p = 0,565$ ). Stejně tak se nepotvrdilo, že by pacienti po aplikaci TXA měli pooperačně větší otok kloubu ( $p = 0,242$ ). Neprokázali jsme, že by se v souboru s TXA provedlo více revizních operací ( $p = 1,000$ ).

### Délka hospitalizace

Pacienti s TXA byli na našem oddělení hospitalizováni průměrně 8 dní po operaci. Délka hospitalizace pacientů se mezi soubory statisticky nelišila ( $p = 0,444$ ).

### Hladina hemoglobinu

Pacienti s TXA měli 4 hodiny po operaci významně vyšší hodnoty hemoglobinu ( $p < 0,0001$ ). Soubory se významně lišily i první pooperační den ( $p = 0,003$ ). Naopak druhý pooperační den se již soubory významně

Tab. 6. Srovnání předoperačních a pooperačních hodnot hemoglobinu

Znak	Soubor										p hodnota
	s TXA					bez TXA					
	medián	min	max	průměr	SD	medián	min	max	průměr	SD	
Předoper. Hb	136,5	105,0	170,0	135,5	13,3	135,0	102,0	164,0	133,6	12,6	<b>0,193</b>
Pooper. Hb 0. den	116,5	87,0	151,0	117,5	14,4	108,0	62,0	152,0	107,9	14,7	<b>&lt; 0,0001</b>
Pooper. Hb 1. den	107,5	80,0	151,0	109,3	14,0	103,5	70,0	156,0	104,8	12,7	<b>0,003</b>
Pooper. Hb 2. den	103,0	81,0	146,0	106,2	13,7	102,0	73,0	130,0	103,4	10,1	0,131

Legenda: TXA – kyselina tranexamová, p – hladina signifikance (t-test), SD – směrodatná odchylka, Hb – hemoglobin.

Tab. 7. Srovnání poklesu a rozdílu pooperačního hemoglobinu

Znak	Soubor										p hodnota
	s TXA					bez TXA					
	medián	min	max	průměr	SD	medián	min	max	průměr	SD	
Pokles hemoglobinu (předoper. – poopera.)	17,0	-25,0	60,0	17,8	12,7	24,5	-12,0	65,0	25,5	14,5	<b>&lt; 0,0001</b>
Rozdíl hemoglobinu (0. den a 1. den)	-8,0	-37,0	30,0	-8,2	10,0	-4,0	-46,0	49,0	-3,1	13,7	<b>0,0002</b>
Průměrný hemoglobin do 1. dne (0. den až 1. den)	111,0	87,0	150,0	113,4	13,3	106,0	80,0	154,0	106,4	11,9	<b>&lt; 0,0001</b>
Průměrný hemoglobin do 2. dne (0. den až 2. den)	93,0	59,3	144,0	93,3	19,8	96,5	59,3	128,3	92,3	17,1	0,633

Legenda: TXA – kyselina tranexamová, p – hladina signifikance (t-test), SD – směrodatná odchylka.

Tab. 8. Ekonomická analýza podání TXA

Znak	Soubor										p hodnota
	s TXA					bez TXA					
	medián	min	max	průměr	SD	medián	min	max	průměr	SD	
Spotřeba krevních transfuzí (Kč)	0	0	6 000	372	1 085	0	0	6 000	756	1 461	<b>0,004</b>
Včetně AEER	0	0	7 600	618	1 174	1 600	0	6 000	1 382	1 458	<b>&lt; 0,0001</b>
Rekuperace náklady	0	0	1 800	877	903	1 800	0	1 800	1 373	768	<b>&lt; 0,0001</b>
Celkem náklady EBR, rekuperace	1 800	0	7 800	1 249	1 393	1 800	0	7 800	2 129	1 746	<b>&lt; 0,0001</b>
Celkem náklady AEER, rekuperace, EBR	1 800	0	7 800	1 495	1 375	1 800	0	7 800	2 755	1 557	<b>&lt; 0,0001</b>

Legenda: TXA – kyselina tranexamová, p – hladina signifikance (Mannův-Whitneyův U-test), SD – směrodatná odchylka, AEER – autologní krevní transfuze, EBR – alogenní krevní transfuze.

neodlišovaly. Průměrný pokles hemoglobinu (předoperační – pooperační) byl v souboru s TXA signifikantně nižší ( $p < 0,0001$ ). Detailní analýza distribuce hladiny hemoglobinu je uvedena v tabulkách 6, 7. Grafické znázornění poklesu hemoglobinu je uvedeno v grafu 3.

### Hematokrit

Pacienti s TXA měli signifikantně vyšší hodnoty hematokritu 0. a 1. den po operaci ( $p < 0,0001$ , resp. 0,012). Grafické znázornění je uvedeno v grafu 4.

### Ekonomický dopad lokální aplikace TXA

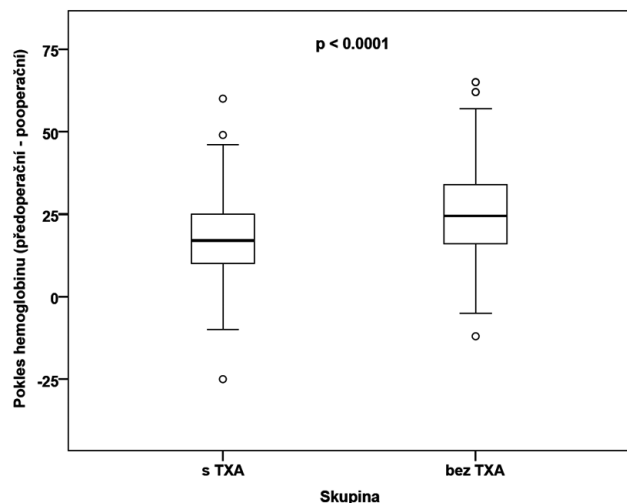
Mannovým-Whitneyovým U-testem bylo prokázáno, že pacienti s TXA měli statisticky významně nižší náklady na spotřebu krevních transfuzí ( $p = 0,004$ ), a to i včetně autologních transfuzí a rekuperace ( $p < 0,0001$ ). Podrobná analýza nákladů je uvedena v tabulce 8.

### DISKUSE

V naší studii prezentujeme výsledky lokální aplikace TXA na redukcí množství pooperačních krevních ztrát, spotřebu krevních transfuzí u 156 pacientů po primární náhradě kyčelního kloubu. Výhodou lokální aplikace je jednoduchost, maximum koncentrace TXA v místě aplikace, možnost bezpečného podání vyšší dávky TXA s minimální resorpcí do krevního oběhu (1). Lokální podání má mimo jiné výhodu v aplikaci pouze jedné dávky, zatímco intravenózně je k dosažení stejného účinku potřeba podat minimálně dávky dvě (3, 15).

Hlavním účinkem lokálního působení TXA je „stavění“ krvácení, což by mělo vést k redukcí pooperačních krevních ztrát. Tento efekt již prokázala řada studií včetně metaanalýz (3, 9). V naší studii došlo u pacientů s TXA k významnému snížení celkových krevních ztrát.

Graf 3. Dynamika hladiny hemoglobinu: předoperační – první pooperační den

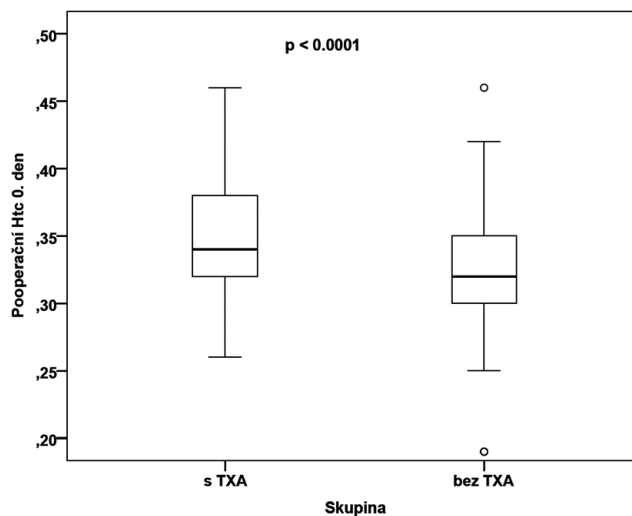


Legenda: Vodorovná čára v krabici znázorňuje hodnotu mediánu, dolní hrana krabice hodnotu 1. kvartilu (25. percentilu), horní hrana hodnotu 3. kvartilu (75. percentilu). Anténky ukazují maximální a minimální naměřené hodnoty, odlehle a extrémní hodnoty jsou zakresleny kroužky a hvězdičkami; TXA – kyselina tranexamová.

Rozdíly v pooperačních ztrátách se přitom mezi dostupnými studii liší a pohybují se ve stovkách mililitrů krve. Podle Gilbody et al. došlo po lokální aplikaci TXA ke snížení krevních ztrát o 244 ml u TEP kyčle (5). U Koniga et al. vedla aplikace TXA k redukcii krevních ztrát o 20 až 25 % (12). Yue et al. také prokázali významně nižší celkové krevní ztráty po aplikaci TXA ve srovnání s kontrolní skupinou bez TXA ( $945,5 \pm 331,7$ , resp.  $1255,5 \pm 193,5$ ), (21). Podle stejné studie byly ztráty do drénů významně nižší u souboru s TXA, a to konkrétně o 22,7 % ( $296,9 \pm 109,0$ ).

Snížení krevních ztrát po aplikaci TXA by mělo automaticky vést k nižšímu počtu anemických pacientů, a tím k redukcii objemu podávaných krevních transfuzí. Hladina hemoglobinu patří mezi hlavní indikační kritéria (trigger point) pro podání krevní transfuze. K tomu, abychom jednoznačně mohli zhodnotit vliv TXA na pooperační hladinu hemoglobinu, je třeba spočítat jeho pokles, tzn. rozdíl mezi předoperační a pooperační hladinou. V naší studii byla hladina hemoglobinu 4 hodiny po operaci u pacientů s TXA ve srovnání s kontrolní skupinou signifikantně vyšší a v této skupině také současně došlo k významně nižšímu poklesu hemoglobinu. To je ve shodě s řadou recentních studií (3, 8, 17). Podle Koniga et al. došlo po lokální aplikaci TXA k až o 27 % nižšímu poklesu hemoglobinu ve srovnání s pacienty, u kterých TXA nebyla podaná (12). V recentní metaanalýze studií (1 596 pacientů) vyšel nižší pokles hemoglobinu (o 11 g/l) a vyšší medián pooperační hladiny hemoglobinu (103 vs. 112 g/l) po lokálním podání TXA ve srovnání s placebem (9). Detailnější analýzu pooperačního hemoglobinu prezentovali Yue et al., když sledovali jeho hladiny 1., 2. a 3. pooperační den (21).

Graf 4. Pooperační hematokrit: nultý den



Legenda: Vodorovná čára v krabici znázorňuje hodnotu mediánu, dolní hrana krabice hodnotu 1. kvartilu (25. percentilu), horní hrana hodnotu 3. kvartilu (75. percentilu). Anténky ukazují maximální a minimální naměřené hodnoty, odlehle a extrémní hodnoty jsou zakresleny kroužky a hvězdičkami; TXA – kyselina tranexamová, Htc – hematokrit.

Ve všech sledovaných fázích měli pacienti s TXA významně menší pokles hladiny oproti předoperačnímu stavu. Dalším sledovaným laboratorním parametrem, který odráží množství krevních ztrát, je hladina hematokritu, zejména jeho pokles oproti předoperačnímu stavu. Tento parametr nemá v pooperační péči po implantaci TEP kyčle tak velký význam jako hemoglobin, avšak v literatuře se standardně uvádí. V naší studii jsme prokázali, že pacienti s TXA měli do 3. pooperačního dne významně menší pokles hematokritu než pacienti ve skupině bez TXA. K podobným výsledkům dospěla také nejméně jedna další studie (1. den  $0,080 \pm 0,032$  vs.  $0,101 \pm 0,026$ ; 2. den  $0,112 \pm 0,031$  vs.  $0,144 \pm 0,019$ ), (21). V návaznosti na snížené krevní ztráty v souboru s TXA byla v této skupině pozorována také významně nižší spotřeba alogenních krevních transfuzí. Tento výsledek odpovídá literatuře. Alshryda et al. porovnávali 7 studií zabývajících se efektem lokálního podání TXA u náhrady kyčle a prokázali významný rozdíl ve spotřebě krevních transfuzí (3). Podle Koniga et al. vedlo lokální podání TXA k významnému poklesu spotřeby krevních transfuzí o 14 % (12).

V souvislosti s lokálním podáním TXA panují určité obavy, že by koagulum, které po podání TXA vznikne, mohlo ovlivnit chování měkkých tkání (hojení, otok, rehabilitaci) či podpořit vznik infekce. Bezpečnost lokálního podání TXA jsme doložili v časném pooperačním období. Nepozorovali jsme významné rozdíly ve výskytu hematómů, v sekreci z rány anebo po extrakci Redonových drénů trvajících 4 dny a déle od operace. Stejně tak se nepotvrdilo, že by pacienti po aplikaci TXA měli pooperačně větší otok kloubu. Neprokázali jsme ani to, že by bylo v souboru s TXA více reoperací. K podobným závěrům

dospěli také další autoři (17, 21). Důležité je rovněž opakované pozorování, že intravenózní či lokální podání TXA nezvyšuje pravděpodobnost výskytu tromboembolické příhody (3, 9, 16).

Nedílnou součástí hodnocení klinické intervence je její vliv na délku hospitalizace. V případě TXA jsme předpokládali, že by se mohla v důsledku menšího počtu komplikací o něco zkrátit. Na stranu druhou propuštění do následné péče není vždy pouze důsledkem nekomplikovaného a úspěšného pooperačního postupu. V naší studii jsme tedy nezjistili rozdíly v délce hospitalizace mezi sledovanými soubory. K podobným výsledkům dospěli také jiní autoři (21). Naopak Gilbody et al. uvádějí, že aplikace TXA snížila délku hospitalizace průměrně o 1,2 dne (5).

Podání TXA v našem souboru významně šetřilo náklady zejména snížením spotřeby krevních transfuzí, včetně autologních transfuzí a rekuperace. Johansson et al. ušetřili aplikací TXA u TEP kyčle průměrně 47 euro (64 dolarů) na pacienta/hospitalizaci (10). Harris et al. uvádějí redukci nákladů při použití TXA u TEP kyčle o více než polovinu (287 vs. 132 dolarů/TEP kyčle), (7). Kromě přímých nákladů na spotřebu krevních transfuzí a komplementárních vyšetření je třeba započítat i nepřímé náklady spojené s časem, který zdravotní sestra a lékař musí věnovat procesu podání, přípravy transfuze včetně monitorace pacienta během podání. Podle Harrise et al. ušetřila TXA takto až 54 % času vázaného na aplikaci krevních transfuzí u pacientů po TEP kyčle (bez TXA 0,45 hod/TEP kyčle vs. s TXA 0,14 hod/TEP kyčle), (7).

V souvislosti s lokálním podáním TXA se objevily obavy z jejího potenciálně nepříznivého vlivu na artikulární povrchy, zejména v souvislosti se zaváděním nových polyetylenů s vysokým stupněm síťování a vitamínem E u TEP kyčle. K tomu se naše studie nemůže vyjádřit. Minimálně jedna studie však nezjistila škodlivý vliv TXA na vysoko síťovaný polyetylen (2).

Přiznačné je, že mezi publikovanými studiemi nejdeme shodu v tom, jak přesně postupovat při lokální aplikaci TXA (délka kapání, dávkování, načasování, počet aplikací atd.). Na naší klinice používáme protokol lokální aplikace TXA, který publikovali König et al. (12). Jiný postup publikovali Gilbody et al., kdy nařadili 3 g TXA do 20 ml fyziologického roztoku a koupali 3 minuty po kompletní implantaci endoprotézy (5). Tento protokol snížil pooperační spotřebu krevních transfuzí o 17 % a pooperační krevní ztráty redukoval průměrně o 244 ml. Yue et al. modifikovali protokol podle Königa et al. tak, že nařadili 3 g TXA do 150 ml fyziologického roztoku a aplikovali ve 3 částech v průběhu operace. První část použili po přípravě acetabula na gáze s 50 ml směsí s TXA a nechali působit 3 minuty (21). Stejně tak postupovali po přípravě femorální dutiny. Zbývajících 50 ml směsí aplikovali do drénů po uzavření fascie. Drén uzavřeli na 30 minut a extrahovali do 24 hodin po operaci. Tento protokol jim snížil spotřebu krevních transfuzí o 22,4 % a redukoval celkové pooperační krevní ztráty o 300 ml (do drénů o 80 ml). Jiní autoři aplikují směs s TXA až po uzavření rány přímo do

drénů (22). Wind et al. retrospektivně hodnotili 1 595 primárních kyčelních náhrad a srovnávali efekt lokálního, intravenózního a žádného podání TXA (20). Spotřeba krevních transfuzí se u lokální aplikace TXA pohybovala průměrně kolem 12,9 %, u intravenózní TXA 4,4 % a tam, kde nebyla použita TXA, byla spotřeba 19,9 % (20).

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.

## ZÁVĚR

V naší studii jsme potvrdili efektivitu lokálního podání TXA (nižší perioperační krvácení, nižší spotřeba krevních transfuzí, vyšší hladina hemoglobinu). Nezjistili jsme přitom, že by ve skupině s TXA byla vyšší četnost perioperačních komplikací. Nepozorovali jsme u pacientů s TXA vyšší výskyt hematomů či protrahovanou sekreci z rány. Zajímavý je nepochybně také ekonomický aspekt hodnocené intervence. V souladu s recentní literaturou je proto vhodné zařadit lokální podání TXA do doporučených postupů u TEP kyčle.

## Poděkování

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

## Literatura

- Alshryda S, Mason J, Sarda P, Nargol A, Cooke N, Ahmad H, Tang S, Logishetty R, Vaghela M, Mcpartlin L, Hungin AP. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total hip replacement: a randomized controlled trial (TRANX-H). *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95:1969–1974.
- Alshryda S, Mason JM, Sarda P, Lou T, Stanley M, Wu J, Unsworth A. The effect of tranexamic acid on artificial joint materials: a biomechanical study (the bioTRANX study). *J Orthop Traumatol.* 2015;16:27–34.
- Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J.* 2014;96-B:1005–1015.
- Gibon E, Courpied JP, Hamadouche M. Total joint replacement and blood loss: what is the best equation? *Int Orthop.* 2013;37:735–739.
- Gilbody J, Dhotar HS, Perruccio AV, Davey JR. Topical tranexamic acid reduces transfusion rates in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014;29:681–684.
- Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth.* 2003;90:596–599.



7. Harris RN, Moskal JT, Capps SG. Does tranexamic acid reduce blood transfusion cost for primary total hip arthroplasty? A case-control study. *J Arthroplasty*. 2015;30:192–195.
8. Chang CH, Chang Y, Chen DW, Ueng SW, Lee MS. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates associated with primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472:1552–1557.
9. Chen S, Wu K, Kong G, Feng W, Deng Z, Wang H. The efficacy of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:81.
10. Johansson T, Pettersson LG, Lisander B. Tranexamic acid in total hip arthroplasty saves blood and money: a randomized double-blind study in 100 patients. *Acta Orthop*. 2005;76:314–319.
11. Kim JL, Park JH, Han SB, Cho IY, Jang KM. Allogeneic blood transfusion is a significant risk factor for surgical-site infection following total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2016;32:320–325.
12. König G, Hamlin BR, Waters JH. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013;28:1473–1476.
13. Lostak J, Gallo J, Mlcuchova D. [Multivariate analysis of blood loss during primary total hip or knee arthroplasty]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2013;80:219–225.
14. Lostak J, Gallo J, Spicka J, Langova K. [Intra-articular application of tranexamic acid significantly reduces blood loss and transfusion requirement in primary total knee arthroplasty]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2016;83:254–262.
15. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, Nayak RM, Maniar PR. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470:2605–2612.
16. Pertlicek J, Stehlik J, Sadovsky 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 Traumatol Cech*. 2015;82:418–423.
17. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Opperer M, Boettner F, Memtsoudis SG. 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*. 2014;349:g4829.
18. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, Cremers S, Abraham IL. Orthopedic surgery transfusion hemoglobin european overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*. 2003;43:459–469.
19. Shemshaki H, Nourian SM, Nourian N, Dehghani M, Mokhtari M, Mazoochian F. One step closer to sparing total blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty: a meta-analysis of different methods of tranexamic acid administration. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015;135:573–588.
20. Wind TC, Barfield WR, Moskal JT. The effect of tranexamic acid on transfusion rate in primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29:387–389.
21. Yue C, Kang P, Yang P, Xie J, Pei F. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial. *J Arthroplasty*. 2014;29:2452–2456.
22. Zhang Y, Zhang L, Ma X, Jia Y, Wang H, Zhu Y, Liu Y. What is the optimal approach for tranexamic acid application in patients with unilateral total hip arthroplasty? *Orthopade*. 2016;45:616–621.

**Korespondující autor:**

prof. MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.  
Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc  
I. P. Pavlova 6  
Olomouc 775 20  
E-mail: jiri.gallo@volny.cz