

Hodnocení účinnosti systémového podání tranexamové kyseliny (Exacylu) u náhrad kyčelního a kolenního kloubu – prospektivní kohortová studie

Evaluation of Efficacy of Systemic Administration of Tranexamic Acid (Exacyl) in Total Hip and Knee Arthroplasty – Prospective Cohort Study

J. MANNOVÁ¹, P. KUBÁT², M. POSPÍCHAL², P. LONGIN¹

¹ Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod

² Ortopedicko-traumatologické oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod

ABSTRACT

PURPOSE OF THE STUDY

To evaluate the efficacy of the systemic administration of two doses of tranexamic acid (TXA) in total knee (TKA) and hip arthroplasty (THA).

MATERIAL AND METHODS

The study evaluated a total of 295 patients who underwent total knee and hip arthroplasty for osteoarthritis, prospectively followed up were the patients who had been administered the tranexamic acid (TXA), and this group was subsequently compared against the cohort – control group. Our evaluation was focused on perioperative and postoperative period. The amount of blood loss was monitored during the surgery as well as postoperatively. Moreover, the frequency and the volume of administered allogeneic blood transfusions and in TKA also autotransfusion requirement were observed. The patients postoperative hemoglobin levels were compared in both the groups when the patients were in the ICU and the frequency of all postoperative complications was monitored. The statistical analysis was carried out separately for hip and knee replacement.

RESULTS

Our study confirmed that the systemic application of tranexamic acid in two 10–15 mg/kg doses in knee arthroplasty resulted in a statistically significant reduction of perioperative and postoperative blood loss, lower frequency of administration of allogeneic blood transfusion, but also in lower frequency in the administration of any transfusion, including autotransfusion. In patients who underwent total hip arthroplasty, the administration of TXA led to a statistically significant reduction of postoperative bleeding. The patients with total knee as well as hip arthroplasty, who had been administered TXA, showed significantly higher haemoglobin levels when transferred from the ICU. No significant difference was found in deep vein thrombosis, pulmonary embolism or other postoperative complications among the study groups.

DISCUSSION

There is no homogeneity in the already published studies proving the efficacy of TXA in TKA and THA, they differ considerably as to the method of administration of the tranexamic acid. The differences concern the systemic and local application, dosage and time of administration. In some studies, TXA was administered in a single dose only, whereas in other studies it was administered repeatedly, in the form of a bolus or continuously. In our study we confirmed the efficacy of systemic administration of tranexamic acid in two repeated bolus doses of 10–15 mg/kg, namely before the commencement of the surgery and at the end of the surgery.

CONCLUSIONS

The administration of tranexamic acid in two IV doses of 10–15 mg/kg to patients with total knee and hip arthroplasty has proven to be efficient. A higher efficacy of TXA was reported in TKA and due to routine administration of TXA the postoperative autotransfusion system (ORTHO P.A.S.) ceased to be used in knee replacement surgery.

Key words: total hip arthroplasty, total knee arthroplasty, tranexamic acid, blood loss, allogeneic transfusion, autotransfusion, postoperative complications.

ÚVOD

Podání allogenní krevní transfuze je spojeno s řadou nežádoucích účinků (infekční, imunologické, transfúzní reakce, objemové přetížení, medicínská chyba). V poslední době jsou zdůrazňována tato rizika u pacientů podstupujících elektivní výkony, u nichž je podání allogenní transfuze spojené s **nárůstem mortality** a prodloužením

délky hospitalizace v souvislosti s **infekčními komplikacemi, sepsí a multiorgánovou dysfunkcí** (20).

Tranexamová kyselina (TXA) patří mezi antifibrinolytika a společně s epsilon-aminokapronovou kyselinou (EACA) je řazena k lyzinovým analogům. Její účinek je založen na blokádě lyzinových vazebných míst na mole-

kulách plazminogenu, čímž způsobuje kompetitivní reverzibilní blokádu, redukci afinity plazminogenu k vazbě s fibrinem a snížení aktivace přeměny plazminogenu na plazmin (2, 9, 23). Efektivita podání tranexamové kyseliny u chirurgických pacientů byla prokázána v souhrnné studii zabývající se hodnocením účinku TXA u chirurgických operací, kde její aplikace vedla ke snížení pravděpodobnosti podání krevní transfuze o 38 % (6).

Podání tranexamové kyseliny (Exacylu) může vést ke snížení krevních ztrát i během operací totálních endoprotéz kyčelního a kolenního kloubu, a tím k redukci počtu podaných transfuzí. Doposud ale nebyl stanoven optimální způsob podání tranexamové kyseliny u těchto operací. Rovněž většina zahraničních studií se příliš nezaměřuje na pooperační období a celou dobu hospitalizace pacienta.

V naší studii jsme se rozhodli zhodnotit účinek podání dvou dávek tranexamové kyseliny (TXA) u náhrad kyčelního a kolenního kloubu, přičemž pacienty jsme sledovali po celou dobu hospitalizace a zhodnotili i frekvenci pooperačních komplikací.

MATERIÁL A METODIKA

V našem souboru byli prospektivně sledováni pacienti, kteří podstoupili náhradu kolenního a kyčelního kloubu pro artrózu v IV.–VI. měsíci 2016 (skupina s TXA) a tato skupina nemocných byla následně srovnána s kohortovou skupinou – s pacienty operovanými ve stejném období IV.–VI. měsíci 2015 (kontrolní skupina), tedy před zavedením podávání TXA u totálních endoprotéz (TEP) kolenních a kyčelních kloubů.

Tranexamová kyselina byla systémově aplikována všem pacientům ve skupině s TXA podstupujícím náhradu kyčelního a kolenního kloubu dle protokolu ve dvou dávkách 10–15 mg/kg i.v. První dávka TXA byla podávána před zahájením operace a druhá na konci operace, před počítáním sutury rány u obou typů operací. U totálních endoprotéz kolenního kloubu nebyl perioperačně používán pneumatický turniket. Exacyl byl aplikován všem pacientům, při respektování platných kontraindikací podání TXA. Podání tranexamové kyseliny bylo kontraindikováno u nemocných, u nichž v posledních 6 měsících před operací byl zaveden koronární či jiný cévní stent nebo byla diagnostikována hluboká žilní trombóza, plicní embolie, infarkt myokardu (IM), ischemická cévní mozková příhoda (CMP). Dále TXA nebyla podávána nemocným s alergií na tranexamovou kyselinu, s hyperkoagulačním stavem nebo závažnou poruchou koagulace. V případě snížení renálních funkcí bylo množství tranexamové kyseliny redukováno. Všichni pacienti měli důsledně zavedenou profylaxi trombembolické nemoci fraxiparinem. Při sledování pooperačních komplikací v případě klinického podezření na hlubokou žilní trombózu bylo indikováno UZ vyšetření hlubokého žilního systému končetin a při podezření na plicní embolii CT-angiografie plic.

Ve vlastním hodnocení jsme se zaměřili jak na perioperační, tak pooperační období, sledovali jsme účinnost podání dvou dávek kyseliny tranexamové, stejně jako frekvenci pooperačních komplikací. Krevní ztráty byly

sledovány během operace na operačním sále a v pooperačním období – v době pobytu na JIP. Dále byly hodnoceny četnost a množství podaných allogenních transfuzí (erytrocytárního koncentrátu – EBR) a u operací TEP kolene rovněž četnost autotransfuzí v pooperačním období.

Pro vlastní studii jsme chtěli ověřit následující **hypotézy**: Jestli podání tranexamové kyseliny v našem schématu dvou dávek povede ke **snížení perioperačního a pooperačního krvácení**, a tím dojde i k **redukci spotřeby nejen allogenních transfuzí (EBR), ale i všech transfuzí (včetně autotransfuzí)** u náhrad kyčelního a kolenního kloubu. Dále jsme očekávali, že v důsledku nižší krevní ztráty po podání tranexamové kyseliny budou pacienti ve skupině s TXA odcházet z JIP s **vyššími pooperačními hodnotami hemoglobinu**. Rovněž jsme sledovali i frekvenci **trombembolických a jiných pooperačních komplikací** v obou skupinách. Vlastní hodnocení a ověření hypotéz jsme provedli samostatně pro operace kyčelního a kolenního kloubu. V rámci statistické analýzy hodnoty jednotlivých parametrů byly statisticky srovnávány mezi pacienty, kterým byla tranexamová kyselina (Exacyl) podána, a kontrolní skupinou. Kategoriální proměnné byly popsány absolutními a relativními sloupcovými četnostmi a spojitými proměnnými průměry; mediány (5%; 95% percentily). V případě spojitých proměnných bylo hodnocení provedeno pomocí Mannova-Whitneyova testu a u kategoriálních proměnných Fisherovým exaktním testem. K analýze byl použit statistický software SPSS ver. 23.

Celkem bylo sledováno 295 pacientů, z nichž 107 podstoupilo náhradu kolenního kloubu a 188 náhradu kyčelního kloubu pro primární artrózu. Pacienti byli operováni v celkové nebo subarachnoidální anestezii.

Ve skupině pacientů s **TEP kolene** byl Exacyl podán 56 pacientům (skupina s Exacylem – TXAS) a 51 podáván nebyl (kontrolní skupina – KS) (tab. 1). Zastoupení mužů a žen v obou skupinách bylo podobné, přičemž častěji byly operovány pro náhradu kolenního kloubu ženy, ve skupině s Exacylem tvořily 66 % pacientů a v kontrolní skupině 70 % pacientů. Rovněž věkové složení nemocných bylo v obou skupinách podobné (TXAS: medián 72 let, KS: medián 71 let).

U pacientů s **TEP kyčle** byl Exacyl podán 95 nemocným, kontrolní skupinu tvořilo 93 pacientů (tab. 1). Zastoupení žen a mužů v obou skupinách bylo podobné, stejně jako věkové rozložení (TXAS: medián 69 let, KS: medián 69 let).

Pokud jde o srovnání anesteziologického rizika zastoupení rizikových pacientů u obou souborů (s Exacylem i bez něho) bylo podobné a nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi těmito skupinami (tab. 2). Nejvíce pacientů mělo střední anesteziologické riziko – ASA II: 57,9 % pacientů s TEP kolene a 61,7 % s TEP kyčle. Pacienti s nejvyšším rizikem – ASA III tvořili 40,2 % pacientů s TEP kolene a 35,1 % pacientů s TEP kyčle.

VÝSLEDKY

Při zhodnocení výsledků u operací **náhrad kolenního kloubu** (tab. 3) podání tranexamové kyseliny

Tab. 1. Základní charakteristika souboru

			Pohlaví		Věk
celkem (N = 295)			muži (N = 111)	ženy (N = 184)	průměr; medián (5%; 95% percentil)
TEP kolene	celkem	107 (100,0 %)	34 (100,0 %)	73 (100,0 %)	71; 71 (56; 85)
	Exacyl podán	56 (52,3 %)	19 (55,9 %)	37 (50,7 %)	71; 72 (56; 85)
	kontrolní skupina	51 (47,7 %)	15 (44,1 %)	36 (49,3 %)	70; 71 (55; 86)
Statistické srovnání ¹	p-hodnota		0,680		0,362
TEP kyčle	celkem	188 (100,0 %)	77 (100,0 %)	111 (100,0 %)	67; 69 (50; 81)
	Exacyl podán	95 (50,5 %)	38 (49,4 %)	57 (51,4 %)	67; 69 (47; 82)
	kontrolní skupina	93 (49,5 %)	39 (50,6 %)	54 (48,6 %)	67; 69 (52; 80)
Statistické srovnání ¹	p-hodnota		0,882		0,886

¹ Statistické srovnání pomocí Mannova-Whitneyova testu v případě věku a Fisherova exaktního testu v případě pohlaví.

Tab. 2. Hodnocení předoperačního rizika pacientů (ASA), pooperačních komplikací, délky hospitalizace a pobytu na JIP, délky operace

		TEP kolene			TEP kyčle			Statistické hodnocení ¹	
		celkem (N = 107)	Exacyl (TXA) podán (N = 56)	kontrolní skupina (N = 51)	celkem (N = 188)	Exacyl (TXA) podán (N = 95)	kontrolní skupina (N = 93)	TEP kolene p-hodnota	TEP kyčle p-hodnota
ASA ²	I	2 (1,9 %)	1 (1,8 %)	1 (2,0 %)	6 (3,2 %)	4 (4,2 %)	2 (2,2 %)	1,000	0,469
	II	62 (57,9 %)	32 (57,1 %)	30 (58,8 %)	116 (61,7 %)	61 (64,2 %)	55 (59,1 %)		
	III	43 (40,2 %)	23 (41,1 %)	20 (39,2 %)	66 (35,1 %)	30 (31,6 %)	36 (38,7 %)		
Krvácivé komplikace	ano	0	0	0	2 (1,1 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	–	1,000
	ne	107 (100,0 %)	56 (100,0 %)	51 (100,0 %)	186 (98,9 %)	94 (98,9 %)	92 (98,9 %)		
Trombembolické komplikace	ano	1 (0,9 %)	1 (1,8 %)	0	0	0	0	1,000	–
	ne	106 (99,1 %)	55 (98,2 %)	51 (100,0 %)	188 (100,0 %)	95 (100,0 %)	93 (100,0 %)		
Infekční komplikace	ano	6 (5,6 %)	4 (7,1 %)	2 (3,9 %)	7 (3,7 %)	2 (2,1 %)	5 (5,4 %)	0,681	0,276
	ne	101 (94,4 %)	52 (92,9 %)	49 (96,1 %)	181 (96,3 %)	93 (97,9 %)	88 (94,6 %)		
Délka pobytu na JIP	1,1; 1,0 (1,0; 2,0)	1,0; 1,0 (1,0; 1,0)	1,1; 1,0 (1,0; 2,0)	1,2; 1,0 (1,0; 2,0)	1,2; 1,0 (1,0; 2,0)	1,2; 1,0 (1,0; 3,0)	1,2; 1,0 (1,0; 3,0)	0,343	0,545
Délka hospitalizace	8,4; 8,0 (6,0; 14,0)	8,2; 7,0 (6,0; 14,0)	8,7; 9,0 (7,0; 12,0)	8,6; 8,0 (6,0; 13,0)	8,6; 8,0 (6,0; 13,0)	8,5; 8,0 (7,0; 12,0)	8,5; 8,0 (7,0; 12,0)	0,006	0,754
Doba operace (min.)	65; 60 (43; 105)	68; 60 (40; 110)	61; 55 (43; 95)	58; 55 (40; 83)	59; 55 (40; 80)	58; 55 (40; 85)	58; 55 (40; 85)	0,117	0,191

¹ Statistické srovnání pacientů, kterým byl podán Exacyl, s kontrolní skupinou je provedeno pomocí Mannova-Whitneyova testu v případě spojitých proměnných a Fisherova exaktního testu v případě kategoriálních proměnných.

² ASA (předoperační anesteziologické riziko): riziko I – nejmenší, II – střední a III – nejvyšší

Kategoriální proměnné jsou popsány absolutními a relativními četnostmi.

Spojitě proměnné jsou popsány jako: průměr; medián (5%; 95% percentil).

(10–15 mg/kg ve dvou dávkách) vedlo ke statisticky **signifikantní redukci perioperační a pooperační krevní ztráty** (250 ml vs. 400 ml $p = 0,01$; 200 ml vs. 370 ml $p = 0,003$), k **signifikantnímu snížení četnosti podání allogenní transfuze** (1 pac vs 8 pacientů $p = 0,013$), ale i k snížení frekvence podání jakékoli transfuze **včetně autotransfuzí** (autotransfuze 2 vs 19 $p < 0,001$), Celkové **množství podaných allogenních transfuzí** ve skupině s TXA bylo rovněž **nižší** (0 j (0–0) vs. 0,3 j (0–2) $p = 0,01$).

U **náhrad kyčelního kloubu** bylo podání tranexamové kyseliny (10–15 mg/kg ve dvou dávkách) spojeno se statisticky významným **snížením pooperačního krvácení** (140 ml vs. 300 ml $p < 0,001$) a ve skupině s TXA byl zaznamenán trend k redukci četnosti i množství podaných transfuzí (12 pac vs. 20 pacientů; 18 j EBR vs. 31 j EBR).

U obou skupin nemocných s tranexamovou kyselinou i bez ní byly předoperační hodnoty hemoglobinu u pacientů srovnatelné a nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl (tab. 4). Pacienti připravovaní k operaci TEP kolene měli předoperační hodnotu hemoglobinu ve

skupině s Exacylem 140 g/l a 141 g/l v kontrolní skupině. Obdobné hodnoty měli i nemocní před TEP kyčle, a to ve skupině s Exacylem 140 g/l a 141 g/l v kontrolní skupině. Rozdíly byly ale zjištěny u pacientů po operaci. U **TEP kolene** pacienti s TXA **odcházeli z JIP se signifikantně vyššími hodnotami hemoglobinu** ve srovnání s kontrolní skupinou: 113 (95–133) vs. 108 g/l (87–126) $p = 0,022$. Rovněž i u **TEP kyčle** pacienti, jimž byla aplikována TXA **odcházeli z JIP se signifikantně vyššími hodnotami hemoglobinu**: 113 (92–141) vs. 104 g/l (88–128) $p = 0,001$.

U obou skupin nemocných byly porovnány délka hospitalizace a délka pobytu na JIP, přičemž pacienti po operaci TEP kolene, jimž byla podána tranexamová kyselina, měli signifikantně **kratší dobu hospitalizace** (tab. 2).

Mezi skupinami pacientů s tranexamovou kyselinou a kontrolní skupinou **nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu trombembolických a ostaních komplikací** (tab. 2). Hluboká žilní trombóza byla diagnostikována na základě klinického podezření po UZ vyšetření hlubokého žilního systému dolních končetin u jednoho

Tab. 3. Hodnocení velikosti krevních ztrát a podaných transfúzí

	TEP kolene			TEP kyčle			Statistické hodnocení ¹	
	celkem (N = 107)	Exacyl (TXA) podán (N = 56)	kontrolní skupina (N = 51)	celkem (N = 188)	Exacyl (TXA) podán (N = 95)	kontrolní skupina (N = 93)	TEP kolene p-hodnota	TEP kyčle p-hodnota
Krevní ztráty na operačním sále (ml)	355; 300 (150; 750)	334; 250 (150; 800)	378; 400 (200; 600)	416; 400 (200; 700)	417; 400 (200; 800)	415; 400 (200; 700)	0,010	0,239
Krevní ztráty na JIP (ml)	309; 270 (0; 850)	220; 200 (5; 500)	407; 370 (0; 1 000)	230; 195 (20; 600)	165; 140 (10; 500)	315; 300 (100; 700)	0,003	< 0,001
EBR transfúze na operačním sále	ano 5 (4,7 %)	4 (7,1 %)	1 (2,0 %)	14 (7,4 %)	8 (8,4 %)	6 (6,5 %)	0,366	0,782
EBR sál (jednotky)	ne 102 (95,3 %)	52 (92,9 %)	50 (98,0 %)	174 (92,6 %)	87 (91,6 %)	87 (93,5 %)		
EBR transfúze na JIP	0,1; 0,0 (0,0; 0,0)	0,1; 0,0 (0,0; 2,0)	0,0; 0,0 (0,0; 0,0)	0,1; 0,0 (0,0; 1,0)	0,1; 0,0 (0,0; 1,0)	0,1; 0,0 (0,0; 1,0)	0,198	0,592
EBR JIP (jednotky)	ano 9 (8,4 %)	1 (1,8 %)	8 (15,7 %)	32 (17,0 %)	12 (12,6 %)	20 (21,5 %)	0,013	0,123
EBR během další hospitalizace	ne 98 (91,6 %)	55 (98,2 %)	43 (84,3 %)	156 (83,0 %)	83 (87,4 %)	73 (78,5 %)		
EBR JIP (jednotky)	0,2; 0,0 (0,0; 2,0)	0,0; 0,0 (0,0; 0,0)	0,3; 0,0 (0,0; 2,0)	0,3; 0,0 (0,0; 2,0)	0,2; 0,0 (0,0; 2,0)	0,4; 0,0 (0,0; 2,0)	0,010	0,095
EBR během další hospitalizace	ano 7 (6,5 %)	3 (5,4 %)	4 (7,8 %)	10 (5,3 %)	2 (2,1 %)	8 (8,6 %)	0,707	0,057
Autotransfúze	ne 100 (93,5 %)	53 (94,6 %)	47 (92,2 %)	178 (94,7 %)	93 (97,9 %)	85 (91,4 %)		
Autotransfúze	ano 21 (19,6 %)	2 (3,6 %)	19 (37,3 %)	–	–	–	< 0,001	–
	ne 86 (80,4 %)	54 (96,4 %)	32 (62,7 %)	–	–	–		

¹ Statistické srovnání pacientů, kterým byl podán Exacyl, s kontrolní skupinou je provedeno pomocí Mannova-Whitneyova testu v případě spojitých proměnných a Fisherova exaktního testu v případě kategoriálních proměnných.

Kategoriální proměnné jsou popsány absolutními a relativními četnostmi. Spojité proměnné jsou popsány jako: průměr; medián (5%; 95% percentil).

Tab. 4. Hodnocení hemoglobinu před operací a po operaci

	TEP kolene			TEP kyčle			Statistické hodnocení ¹	
	celkem (N = 107)	Exacyl podán (N = 56)	kontrolní skupina (N = 51)	celkem (N = 188)	Exacyl podán (N = 95)	kontrolní skupina (N = 93)	TEP kolene p-hodnota	TEP kyčle p-hodnota
Hemoglobin před operací (g/l)	138; 140 (115; 158)	139; 140 (118; 156)	138; 141 (113; 162)	140; 141 (120; 159)	141; 140 (117; 162)	140; 141 (120; 159)	0,768	0,827
Hemoglobin po operaci (g/l)	110; 109 (88; 129)	113; 113 (95; 133)	107; 108 (87; 126)	110; 109 (89; 132)	113; 113 (92; 141)	106; 104 (88; 128)	0,022	0,001

¹ Statistické srovnání pacientů, kterým byl podán Exacyl, s kontrolní skupinou je provedeno pomocí Mannova-Whitneyova testu. Proměnné jsou popsány jako: průměr; medián (5%; 95% percentil).

pacienta po TEP kolene ve skupině s Exacylem. Po léčbě antikoagulancii byl tento pacient bez dalších komplikací propuštěn domů. Plicní embolie nebyla diagnostikována u žádného pacienta, u jednoho pacienta po náhradě kyčelního kloubu ve skupině s Exacylem bylo provedeno angio-CT k vyloučení plicní embolie pro vzniklou dušnost. Větší pooperační krvácení se objevilo u dvou pacientů s TEP kyčle (1 pacient ve skupině s Exacylem a 1 pacient v kontrolní skupině) s postačující konzervativní terapií. Do celkové frekvence infekčních komplikací byly započítávány všechny infekční komplikace, které se objevily u 6 pacientů s tranexamovou kyselinou a u 7 pacientů v kontrolní skupině. Diagnostikovány byly infekce močových cest u 7 pacientů, bronchopneumonie u 2 pacientů a povrchové infekce rány u čtyřech. Pokud jde o kardiovaskulární komplikace u obou typů operací, nejpočetněji se v pooperačním období objevily arytmie (TEP kyčle: TXAS 3 pacienti, KS 1 pacient, TEP kolene: TXAS 2 pacienti, KS 2 pacienti). U 1 pacienta po náhradě kyčelního kloubu ve skupině s Exacylem se objevila po operaci bolest na hrudi, poté, co byl vyloučen infarkt myokardu, byla hodnocena jako vertebrogenní. Delirium bylo pooperačně zjištěno u 5 pacientů (TEP kolene TXAS: 1, KS:0; TEP kyčle TXAS: 3, KS: 1). Cévní mozková příhoda a renální selhání nebyly diagnostikovány ani u jednoho pacienta. U 1 operovaného se objevila alergická reakce – kožní příznaky po podání Exacylu.

DISKUSE

V našem souboru bylo hodnoceno celkem 295 pacientů, kteří podstoupili náhradu kolenního a kyčelního kloubu. U obou typů operací jsme zhodnotili účinek tranexamové kyseliny a prokázali jsme, že podání TXA u těchto operací je efektivní. Systémová aplikace tranexamové kyseliny 10–15 mg/kg ve dvou dávkách vedla u náhrad kolenního kloubu k statisticky signifikantní redukci perioperační a pooperační krevní ztráty, ke snížení četnosti podání allogenitní transfuze, ale i k snížení frekvence podání jakékoliv transfuze, včetně autotransfúzí. U nemocných operovaných pro náhradu kyčelního kloubu podání TXA vedlo k statisticky významné redukci pooperačního krvácení. Pacienti po náhradě kolenního i kyčelního kloubu, jimž byla TXA podána, odcházeli po operaci z jednotky intenzivní péče se signifikantně vyššími hodnotami hemoglobinu. Mezi skupinami nemocných s tranexamovou kyselinou a kontrolní skupinou nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu tromboembolických a jiných komplikací.

Jako efektivnější se v naší studii prokázalo podání TXA u náhrad kolenního kloubu, což potvrzují i závěry autorů Zufferey et al. (26), kteří ve své metaanalýze studií zjistili vyšší účinnost podání tranexamové kyseliny u operací TEP kolenního kloubu (TEP kolene OR 0,11 [0,06–0,18]) oproti náhradám kyčelního kloubu (TEP kyčle OR 0,29 [0,17–0,52]).

U našich pacientů s TEP kolene byl na JIP používán autotransfuzní systém ORTHO P.A.S., přičemž autotransfuze byla navracena 37,3 % pacientům v kontrolní skupině a pouze 3,6 % pacientům ve skupině s Exacylem, tento rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,001$). Autotransfuze ve skupině s Exacylem u TEP kolene byla tedy podána 2 pacientům, a to v množství 60 ml a 200 ml. V současné době, kdy je nadále aplikován Exacyl u TEP kolene, využití autotransfuzního systému v pooperačním období již není nutné a nepoužívá se.

V literatuře je několik souhrnných prací zabývajících se hodnocením účinku tranexamové kyseliny u náhrad kyčelního a kolenního kloubu. Pokud jde o posuzování **účinnosti tranexamové kyseliny** ve vztahu ke snížení velikosti krvácení a redukci krevních transfuzí u obou typů náhrad kyčelního a kolenního kloubu, existuje ale velká heterogenita publikovaných studií. Většina těchto prací a zejména následně publikované metaanalýzy jednotlivých studií přesto prokazují, že podání tranexamové kyseliny je efektivní a bezpečné (1, 5, 7, 4, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 24). Účinnost TXA u náhrad kyčelního kloubu byla posuzována v metaanalýze autorů Sukeik et al. a Zhou et al., přičemž Sukeik et al. (21) v roce 2011 zahrnuli do svého hodnocení 11 studií s 505 pacienty a Zhou et al. (25) v roce 2013 19 studií s 525 pacienty. Obě tyto metaanalýzy potvrdily statisticky významnou redukci intraoperační i pooperační krevní ztráty, stejně jako potřeby podání allogenních krevních derivátů ve skupině s tranexamovou kyselinou oproti kontrolní skupině u TEP kyčlí. Efektivita TXA u náhrad kolenního kloubu byla zhodnocena v roce 2013 metaanalýzou 19 studií zahrnujících celkem 1 114 pacientů kolektivem autorů Tanem et al. (22), kteří rovněž prokázali účinnost podání TXA u těchto operací. Další dva autoři Zufferey et al. (26) v roce 2006 a Gandhi et al. (3) v roce 2013 hodnotili celkem 20 a 33 studií, v nichž shledali podání TXA u obou typů náhrad kloubů (TEP kolenního i kyčelního kloubu) jako účinné. Jinak Zufferey et al. (26) prokázali efektivitu podání TXA u obou TEP kolene i kyčle z hlediska úspory podání jakýchkoli transfuzí, tedy četnosti podání allogenních transfuzí i autotransfuzí získaných pomocí cell-saveru (OR 0,17 [0,12–0,25] $p < 0,01$).

Přestože všechny výše jmenované studie prokázaly, že tranexamová kyselina vede k redukci krevní ztráty i množství podaných allogenních transfuzí jak u náhrad kolenního, tak kyčelního kloubu, jednotlivé studie se značně lišily způsobem podávání tranexamové kyseliny. Rozdílly byly ve velikosti dávky tranexamové kyseliny, načasování jejího podání, v některých studiích byla TXA aplikována jen jednorázově, v jiných opakovaně, a to ve formě bolusu nebo kontinuálně. V naší studii jsme se rozhodli pro systémové podání tranexamové kyseliny ve dvou opakovaných bolusových dávkách 10–15 mg/kg, a to před začátkem operace a na jejím konci.

Kromě systémového podávání tranexamové kyseliny je ale v literatuře popsána i **lokální aplikace** TXA, zejména u náhrad kolenního kloubu (8, 12, 13). Panteli et al. (13) ve své meta-analýze studií pacientů operovaných pro TEP kolenního kloubu z roku 2013, hodnotil účinnost

lokálního podání tranexamové kyseliny. TXA byla aplikována buď ke konci operace výplachem operační rány nebo intraartikulárně do zavedeného drénu. V této metaanalýze bylo potvrzeno signifikantně nižší krvácení, redukce potřeby allogenních transfuzí i nižší pokles hemoglobinu ve skupině pacientů s lokální aplikací TXA u TEP kolenního kloubu. Dále Nielsen et al. (12) v roce 2016 zhodnotili účinnost kombinovaného podání TXA u totálních endoprotéz kolenního kloubu. V této práci byla TXA podávána systémově v dávce 1 g i.v. předoperačně a v dávce 3 g intraartikulárně na konci operace. Rovněž i v tomto schématu kombinovaného systémového a lokálního podání se tranexamová kyselina ukázala jako účinná.

Ve většině studií byla ale kyselina tranexamová podávána intravenózně. V tom případě jsou ale poměrně značné rozdíly ve **velikosti jednotlivých dávek**, které se v jednotlivých studiích pohybují od 10 mg/kg až po 135 mg/kg i.v. (26). Na jedné straně dávky TXA vyšší než 30 mg/kg jsou považovány za účinnější (OR 0,08 [0,04–0,17] než nižší dávkování (OR 0,21 [0,14–0,33] (26), ovšem na druhou stranu s vyššími dávkami či nevhodně voleným schématem podání TXA se zvyšuje riziko trombembolických komplikací.

Pokud byla provedena analýza podávání tranexamové kyseliny v různých režimech, byla zjištěna nižší účinnost TXA u pacientů, kteří dostali **pouze jednu dávku TXA**. V případech, že byla TXA aplikována v jedné dávce před uvolněním turniketu, tato jednorázová dávka zcela nepokrývala celé období vyššího krvácení po operaci a byla tedy méně účinná než podání opakované (22). Pokud byla TXA podána až na konci operace, nevedla k redukci krvácení u operací TEP kyčle vůbec (23). Rovněž Zufferey et al. (26) ve své souhrnné práci shledali jako výhodnější podání více dávek tranexamové kyseliny – bolus následovaný kontinuálním podáním TXA nebo opakované bolusy (OR 0,12 [0,07–0,19]) oproti jednorázovému podání TXA – single bolus vs. placebo (OR 0,3 [0,17–0,63]). Což zvýhodňuje podání TXA **ve více dávkách**, a to buď ve formě bolusu TXA následovaným **kontinuálním podáním TXA nebo podáním opakovaných bolusů**.

Na druhé straně je třeba ale dobře volit interval aplikace jednotlivých dávek tranexamové kyseliny, tedy tzv. **timing podání TXA**, neboť Tann et al. (22) zjistili, že ve skupině, kde byla TXA podávána před uvolněním turniketu a následně za 3 hodiny bylo zjištěno vyšší až dvojnásobné riziko hluboké žilní trombózy, oproti skupině s TXA, která byla TXA podávána již na začátku operace – ještě před insuflací turniketu a dále za tři hodiny.

Při zhodnocení našeho dávkovacího schématu podání tranexamové kyseliny se prokázalo, že u pacientů, kterým byla TXA podána, nedošlo k nárůstu trombembolických ani jiných komplikací včetně kardiovaskulárních. Renální selhání se neobjevilo u žádného pacienta. Bezpečnost podání tranexamové kyseliny byla zhodnocena již v mnoha studiích, přičemž nejrozsáhlejší byla americká retrospektivní studie z roku 2014 (15). Poeran et al. vyhledali celkem 872 416 pacientů, kteří podstoupili náhradu kolenního a kyčelního kloubu (15). Pacienti,

jimž byla TXA podávána v dávce 1000–3000 mg, ale i více, byli srovnáni s nemocnými, kteří nedostali žádnou dávku TXA. Frekvence TEN komplikací se v tomto rozsáhlém souboru u pacientů s TXA signifikantně nelišila oproti skupině bez TXA (0,6 % s TXA vs 0,8 % bez TXA). Rovněž tak nebyl zjištěn signifikantní rozdíl ve výskytu akutního renálního selhání ve skupině s TXA, (1,2 % nemocných ve skupině s TXA vs 1,6 % u kontrolní skupiny). Bezpečné podání TXA kromě této rozsáhlé studie bylo rovněž potvrzeno i v metaanalýze Zufferey et al. (26), stejně jako v souhrnné práci autorů Tann et al. (22) a Massimo et al. (10) a dalších studiích.

Za zmínku stojí i ekonomická úspora, ke které vede snížení počtu podaných allogenních transfuzí, ale i všech transfuzí včetně autotransfuzí. V metaanalýze kolektivu autorů Gandhi et al. (3) byla vyčíslena celková úspora pro pacienty operovaných pro náhradu kolenního kloubu při podání TXA na 65 000 \$ pro 1000 náhrad kyčelního kloubu při rutinním podání tranexamové kyseliny.

ZÁVĚR

Závěrem naší studie můžeme shrnout, že podání tranexamové kyseliny 10–15 mg/kg i.v. ve dvou dávkách pacientům s náhradou kolenního a kyčelního kloubu se prokázalo jako účinné. Větší účinnost TXA byla zjištěna u totálních endoprotéz kolenního kloubu oproti náhradám kyčelního kloubu a v důsledku rutinního podávání TXA u totálních endoprotéz kolenního kloubu přestal být používán pooperační autotransfuzní systém (ORTHO P.A.S.).

Literatura

- Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, Escolano F. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. *Transfusion* 2008;48:519–525.
- Frachini M, Mannucci PM. Adjunct agents for bleeding. *Curr Opin Hematol*. 2014;21:508–513.
- Gandhi R, Evans H, Mahomed SR, Mahomed N. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Not*. 2013;6:184–193.
- He P, Zhang Z, Li Y. Efficiency and safety of tranexamic acid in bilateral total knee replacement: a meta-analysis and systematic review. *Med Sci Monit*. 2015;21:3634–3642.
- Jiang X, Ma XL, Ma JX. Efficiency and safety of intravenous tranexamic acid in simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Orthop Surg*. 2016;8:285–293.
- Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur P, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3054.
- Lin ZX, Woolf SK. Safety, efficacy, and cost-effectiveness of tranexamic acid in orthopedic surgery. *Orthopedic* 2016;39:119–130.
- Lošťák J, Gallo J, Špička J, Langová K. Lokální aplikace kyseliny tranexamové významně snižuje množství krevních ztrát a spotřebu krevních transfuzí po primární TEP kolena. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2016;83:254–262.
- Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Eng J Med*. 1998;339:245–253.
- Massimo F, Mengol C, Marietta M. Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopedic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood Transf*. 2018;16:36–43.
- Moskal JT, Capps SG. Meta-analysis of intravenous tranexamic acid in primary total hip arthroplasty. *Orthop*. 2016;39:e883–892.
- Nielsen CS, Jans Q, Orsnes T, Foss NB, Bang N, Troelsen A, Husted H. Combined Intra-Articular and Intravenous Tranexamic Acid Reduces Blood Loss in Total Knee Arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JBJS*. 2016;98:835–841.
- Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z. Topical tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Knee* 2013;20:300–309.
- Pertlíček J, Stehlík J, Sadovský P, Musil D, Mezera V. Vliv podání kyseliny tranexamové na krevní ztráty po primární jednostranné náhradě kolenního kloubu – prospektivní studie. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2015;82:418–423.
- Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Opperer M, Boettner F, Memtsoudis SG. Tranexamic acid use and the postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ* 2014; 349:g4829.
- Ralley FE, Berta D, Binns V, Howard J, Naudie D. One Intraoperative Dose of Tranexamic Acid for Patients Having Primary Hip or Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:1905–1911.
- Sasanuma H, Sekiya H, Takatoku K, Takada H, Sugimoto N, Hoshino Y. Efficient strategy for controlling postoperative hemorrhage in total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19:921–925.
- Sepah YJ, Umer M, Ahmad T, Nasim F, Chaudhry MU, Umar M. Use of Tranexamic acid is a cost effective method in preventing blood loss during and after total knee replacement. *J Orthop Surg Res*. 2011;6:22–26.
- Singh J, Ballal MS, Mitchell JP, Denn PG. Effects of tranexamic acid on blood loss during total hip arthroplasty. *J Orthop Surg*. 2010;18:282–286.
- Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *Lancet* 2013;381:1855–1865.
- Sukeik M., Alshryda S., Haddad PS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg*. 2011;93:36–46.
- Tan J, Che H, Liu O, Chen CH, Huang W. A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty. *J Surg Res*. 2013; 184:880–887.
- Tengbor L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid – an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res*. 2015; 135:231–242.
- Wei Z, Liu M. The effectiveness and safety of tranexamic acid in hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis of 2720 cases. *Transf Med*. 2015;25:151–162.
- Zhou XD, Tao LI, Li J, Wu LD. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials. *Arch Orthop Traumatol Surg*. 2013;133:1017–1027.
- Zufferey P., Merquiol F., Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer Ch, Samama ChM, Molliex S. Do antifibrinolytics Reduce Allogeneic Blood Transfusion in Orthopedic Surgery? *Anesthesiology* 2006;105:1034–1046.

Korespondující autor:

MUDr. Jitka Mannová, Ph.D.
Polní 17
591 02 Žďár nad Sázavou 2
E-mail: j.mann@seznam.cz