

Akútna končatinová ischémia po náhrade bedrového kĺbu u rizikového pacienta – môže za to kyselina tranexamová?

Acute Limb Ischemia after Total Hip Arthroplasty in a High-Risk Patient – Is Tranexamic Acid to Blame?

J. MASARYK¹, J. VIDAN¹, B. ŠTEŇO²

¹ Ortopedické oddelenie Fakultnej nemocnice Trenčín

² II. ortopedicko-traumatologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

SUMMARY

Tranexamic acid (TXA) is widely used to limit the blood loss during total joint arthroplasty without an increased risk of thromboembolic events. We present a case of acute limb ischaemia due to thrombotic occlusion of the superficial femoral artery on the non-operated limb following a total hip arthroplasty in a 64-year-old male patient. Untreated peripheral artery disease, intravenous TXA administration, surgery, obesity and hypertension were identified as predisposing factors of the occlusion. Good reperfusion of the limb was obtained after mechanical thrombectomy. Other cases report that antifibrinolytic agents such as TXA could be associated with arterial thrombosis. The necessity to detect the risk factors of thrombotic events in each patient scheduled for total joint arthroplasty is emphasized. Therefore, topical TXA administration could be a reasonable alternative in a high-risk patient.

Key words: tranexamic acid complications, total hip arthroplasty, arterial thrombosis.

ÚVOD

Používanie hemostatika kyseliny tranexámovej (TXA) sa rýchlo rozšírilo aj v ortopédii pre jej jednoznačný, až revolučný efekt na redukciiu počtu podávaných transfúzií a zníženie perioperačných krvných strát pri náhradách veľkých kĺbov (5, 11, 12). Je to liečivo lacné, ľahko aplikovateľné a jeho použitie je výrazne ekonomicky výhodné (12). Podávanie TXA redukuje možnosť nežiadúcich efektov hemoterapie a znižovaním jej potreby šetrí čas personálu. TXA účinkuje ako antifibrinolytikum, pretože reverzibilne blokuje lyzínové väzbové miesto plazminogénu, znižuje tým jeho afinitu k fibrínu a znižuje aktiváciu premeny plazminogénu na aktívny plazmín. Spomaľuje tak rozpúšťanie primárneho fibrínového koagula v operačnej rane a v poranenej cieve. Je považované za liečivo bezpečné, ktoré nezvyšuje riziko tromboembolických príhod (5, 11, 12). V literatúre však nachádzame kazuistiky, ktoré poukazujú na možnú súvislosť výskytu tepnových a žilových trombóz po podaní TXA (2, 3, 6, 7, 8, 13, 14, 15). Aby sme mohli správne vyhodnotiť perioperačné ischemické príhody, je potrebné zvýšiť našu pozornosť, vedomosti, a zlepšiť interpretáciu všetkých akútnych perioperačných arteriálnych trombóz. Rozvojom akútnej končatinovej, koronárnej alebo cievnej mozgovej príhody je pacient akútne prekladaný na iné lôžkové oddelenia, ktoré zväčša nemajú vedomosť o off-label použití TXA pri TEP. Je totiž možné, že sa na niektorých ischemických príhodách môže skutočne spolupodieľať TXA. V predkladanej kazuistike chceme poukázať na prípad akútnej končatinovej

tepnovej trombózy pri TEP bedra, aký doteraz nebol publikovaný.

KAZUISTIKA

Na ortopedické oddelenie FN Trenčín bol dňa 15. 10. 2017 prijatý 64-ročný muž k plánovanej náhrade ľavého bedrového kĺbu pre primárnu koxartrózu.

V osobnej anamnéze mal v r. 2008 preverenú laryngektómiu a v roku 2013 krčnú lymfadenektómiu pre karcinóm laryngu. Od roku 2008 bol nefajčiar. V roku 2016 bol operovaný pre karcinóm prostaty. Oba nádory boli bez recidívy a pravidelne onkologicky sledované. Dlhodobu sa liečil na primárnu arteriálnu hypertenziu, ktorá bola v stabilizovanom stave. Užíval pravidelne metoprolol a losartan, príležitostne ibuprofen a inhalačne ipratropriumbromid.

V predoperačnom vyšetrení mal hladinu fibrinogénu 4,2 g/l (norma do 4,0 g/l), ostatné laboratorne i hemokoagulačné parametre boli v norme. Anestéziológ v rámci predoperačného vyšetrenia klasifikoval pacienta do skupiny ASA 3. Vzhľadom na obojstranne nehmätne pulzácie *arteria dorsalis pedis* (ADP) a *arteria tibialis posterior* (ATP) s teplou perifériou mal preverené Dopplerove sonografické vyšetrenie tepnového systému končatín. Klasifikovaná bola ischemická choroba dolných končatín Fontain IIa s 65% stenózou *arteria tibialis anterior* (ATA) a ATP s nitkovitým priebehom od úrovne členkov. Pri objektívnom vyšetrení bola zistená hmot-



Obr. 1. Obráz končatiny 3. pooperačný deň.
Fig. 1. Picture of the lower limb on day 3 after surgery.

nosť 125 kg, výška 197 cm, BMI 32,2. Chôdza bola výrazne sťažená pre bolesti bedrových kĺbov, v ktorých bola možná len flexia (vpravo 90°, vľavo 70°). Klaudikačný interval nebol posúdený pre výrazné bolesti bedier.

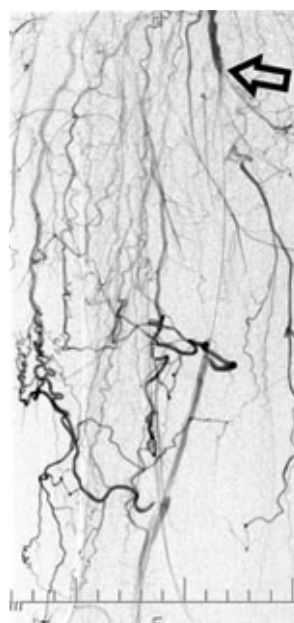
Implantácia TEP ľavého bedrového kĺbu bola prevedená nasledujúci deň po prijíme v spinálnej anestézii laterálnym prístupom v supinačnej polohe s nekomplikovaným priebehom. Ako prevencia tromboembolickej choroby (TECH) bol použitý nadroparín (Fraxiparin) v dávke 0,4 ml predoperačne a následne 1x denne, s navýšením dávky na 2x0,4 ml od 3. pooperačného dňa. Ako mechanická prevencia TECH bola použitá vysoká kompresívna bandáž oboch dolných končatín. Na redukciiu krvácania bola podaná intravenózne TXA (Exacyl) v dávke 1g pri incízii, a zopakovaním rovnakej dávky po 3 hodinách. Peroperačné krvné straty boli 300 ml, pooperačné krvné straty do drénov boli 600 ml. Od prvého pooperačného dňa u pacienta začali dominovať bolesti pravej päty a nohy neoperovanej končatiny. Pridružili sa subfebrílie s lokalizáciou najväčšej bolesti v oblasti členka a päty. Vytvorila sa bula v oblasti päty (obr. 1). Dopplerovým sonografickým vyšetrením bola zistená akútna aterosklerotická oklúzia *arteria femoralis superficialis* (AFS) vpravo Rutherford I (obr. 2).

Napriek liečbe pentoxifylínom a navyšovaní dávky nadroparínu sa stav nelepšil. Vzhľadom na pooperačný

stav bola fibrinolýza kontraindikovaná. Pacient bol preložený na oddelenie cievnej chirurgie a na 9. pooperačný deň bola prevedená digitálna subtrakčná angiografia a stenting culprit lézie s okamžitým klinickým efektom. Nasadená bola duálna protidoštičková liečba (k. acetylsalicylová + klopidoogrel). Vzhľadom na časový priebeh a po konzultácii s angiológom sme zistili, že trombotická oklúzia začala v deň operačného zákroku. Jedným z faktorov podporujúcich rozvoj tohto tepnového trombu mohla byť TXA.

DISKUSIA

Netraumatická akútna končatinová ischémia môže vzniknúť náhle (embolického pôvodu), alebo postupne, v priebehu niekoľkých hodín až dní (trombotického pôvodu). Prípád akútnej končatinovej ischémie trombotického pôvodu predkladáme v prezentovanej kazuistike. Etiopatogeneticky sa na rozvoji trombózy podieľajú všetky hlavné faktory Virchowovej triády: zmeny cievnej steny narušenej aterosklerózou, spomalenie krvného toku narastajúcou stenózou, a porucha zloženia krvi, ktorú môžeme v súčasnosti nazývať ako aktuálny stav hemokoagulačného a fibrinolytického systému. Akútna končatinová tepnová trombóza sa rozvíja na aterosklerózou zúženom segmente tepny, alebo rastúci trombus uzavrie dôležité kolaterály preklenujúce už obturovaný segment tepny. Preto sa najčastejšie vyskytuje na AFS, ktorá je aterosklerózou postihnutá prednostne (4). Špecifickou, ale veľmi dôležitou príčinou akútnych trombóz, sú niektoré liečivá (hormonálna antikoncepcia, anaboliká, hemostatiká...) a tzv. trombofilné stavy, ktoré postihujú pacientov mladšieho a stredného veku častokrát s pozitívnou rodinnou anamnézou. Mnohé štúdie potvrdzujú fakt, že podanie TXA nezvyšuje riziko tromboembolických príhod (5, 11, 12). Avšak do štúdií nie sú zaradovaní pacienti so známym rizikom alebo anamnézou tromboembolickej príhody. TXA patrí do farmakoterapeutickej skupiny he-



Obr. 2. Šípka ukazuje začiatok oklúzie AFS.
Fig. 2. The arrow indicates the beginning of AFS occlusion.

mostatiká, hemostyptiká, antifibrinolytiká. Vzhľadom na mechanizmus účinku nemožno úplne vylúčiť jej trombogénny potenciál. Hyperfibrinolýza spôsobuje krvácanie, hypofibrinolýza má podstatnú úlohu pri formácii tepnových a i žilových trombov (9). Juhan-Vaguová a spol. v prospektívnej multicentrickej štúdií European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Study zistili, že znížená aktivita fibrinolytického systému v dôsledku zvýšenej hladiny PAI-1 (hlavný sérový inhibitor aktivátora plazminogénu) pri metabolickom syndróme zodpovedá na vznik koronárnych príhod u pacientov s angínou pectoris. Po režimových opatreniach toto riziko klesá (9). Zhou a spol. analyzovali retrospektívne 2016 pacientov za obdobie 5 rokov podávania TXA pri kardiochirurgických výkonoch, a zistili súvislosť pooperačnej cievnej mozgovej príhody s peroperačným podaním TXA najmä pri zákrokoch na chlopniach (15). Bridges s Wilsonom publikujú rozvoj akútnej koronárnej trombózy pri použití TXA pri totálnej náhrade ramenného kĺbu (2). Gupta a spol. popisujú vznik akútneho infarktu myokardu u 41-ročnej hypertoničky užívajúcej kombináciu TXA a kyselinu mefenamovú pre menorágiu (6). Taktiež Salam a spol. popisujú rozvoj bilaterálnej masívnej pľúcnej embólie u nerizikovej 47-ročnej ženy užívajúcej TXA pre menorágiu (13). Hajmurad a spol. popisujú vznik aortoileickej trombózy pri použití TXA a balónika do *a. iliaca interna* pri urgentnej postpartálnej hysterektómii (7). Chung a Karlbergová popisujú trombózu *a. ulnaris* po zavedení arteriálnej linky a podaní TXA pri operácii kraniosynostózy (8). TXA má biologický polčas len približne 3 hodiny a nespôsobuje samostatne rozvoj tepnovej trombózy. Avšak pri rizikovom cievnom povrchu a prítomnosti ďalších rizikových faktorov k trombóze môže dôjsť. U nášho pacienta s hypertenziou a obezitou, nehmátnymi pulzmi na ADP a ATP bol už rizikový i stenotický cievny povrch známy aj pred operáciou. V predoperačnom Dopplerovom sonografickom vyšetrení tepnového systému nebola popísaná prietoková charakteristika AFS. Vzhľadom na predilekčnú lokalitu aterosklerózy na tejto tepne pri zistení periférnejšej stenózy musíme vždy predpokladať aterosklerotické zmeny i na AFS. Na rozvoji trombózy sa okrem alterovaného cievneho povrchu mohol podieľať aj priamy tlak na AFS, spomaľujúci krvný prietok počas operačného zákroku. Boli tak splnené prvé dva faktory Virchowovej triády. Tretím faktorom mohlo byť spomalenie fibrinolýzy opakovaným celkovým podaním TXA. K prokoagulačnému statusu prispela i mierna hyperfibrinogénemia pacienta, ktorá je nezávislým rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení (4). Ich súčinnosťou pravdepodobne došlo k manifestácii tepnovej trombózy. Lošťák a spol. sledovali vplyv rôznych režimov podávania TXA na parametre systémovej fibrinolýzy (plazminogén, D-diméry, fibrín degradačné produkty), krvné straty a množstvo podaných transfúzií pri TEP kolena (10). Zistili, že intravenózne podávanie vý-

raznejšie nevychýľovalo parametre systémovej fibrinolýzy, a že opakované intravenózne podávanie dávky 15mg/kg TXA malo obdobný efekt v porovnaní s jednorázovým i kombinovaným intravenóznym a lokálnym podávaním TXA. Podľa Fillinghama a spol. je na redukcii perioperačného krvácania dostatočné jednorázové podanie TXA. Navyšovanie dávky ani jej opakovanie preukázateľne nezvyšujú benefit podania TXA (5). Upadhyay a spol. popisujú kazuistiku vzniku akútnej aortoileickej tepnovej trombózy po chybnom podaní 10 g TXA intravenózne namiesto indikovanej dávky 1 g (14). Výskyt pooperačných tepnových a žilových trombóz ovplyvňuje aj spôsob prevencie TECH. Pracoviská používajúce kyselinu acetylsalicylovú ako prevenciu TECH zároveň vykonávajú prevenciu tepnových trombóz. Náš pacient nemal žiadnu liečbu ischemickej choroby dolných končatín v predoperačnom období. Pravdepodobne preto, že kladikačné bolesti boli prekryté bolesťami bedrových kĺbov a cievny systém dolných končatín nebol dostatočne klinicky zhodnotený. Pacientovi bol podaný nadroparín na prevenciu TECH v deň pred operačným zákrokom, avšak jeho podávanie nezabránilo rozvíjaniu sa tepnovej trombózy. Všetky doteraz publikované kazuistiky tepnových a žilových trombóz súviseli s celkovým podávaním TXA intravenózne či perorálne (3). Efekt TXA na redukcii krvných strát pri lokálnej aplikácii je známy (1, 5, 12). Porovnávaním lokálneho a celkového podávania TXA sa zistila porovnateľná účinnosť. V rámci našej prebiehajúcej štúdie porovnávajúcej účinnosť lokálneho a systémoveho podávania TXA, podľa predbežných výsledkov sme dosiahli porovnateľnú účinnosť TXA na zníženie krvácania bez ohľadu na spôsob jej podávania. Závažnosť rizikovosti nášho pacienta zatienila nedostatočnú klinickú interpretáciu cievneho nálezu na dolných končatinách a absencia liečby tohto ochorenia. Rozvoj tejto arteriálnej trombózy poukazuje na veľmi jemnú rovnováhu hemokoagulačných a fibrinolytických procesov fluidokoagulačného systému, ktoré rozhodujú o rozsahu krvácania či klinickej manifestácii trombózy v organizme. Do tejto rovnováhy zasahujú i mnohé bežné faktory ako telesná teplota, stav hydratácie, načasovanie podávanej liečby, či dĺžka a šetrnosť operačného zákroku. Pri zvažovaní podania TXA je potrebné poznať kontraindikácie a odhaliť rizikového pacienta. Ku každému rizikovému pacientovi je potrebné pristupovať prísne individuálne a zvažovať risk/benefit každého liečebného úkonu. V predloženej kazuistike poukazujeme na riziko vzniku akútnej netraumatickej končatinovej ischemie, v perioperačnom období, pri elektívnej TEP bedrového kĺbu, v možnom súvisе so systémovým podaním TXA. Podobný prípad, ani pri iných typoch artroplastiky, dostupná literatúra neuvádza. Vzhľadom na minimálnu absorpciu TXA pri lokálnom podávaní (1, 10, 11) treba u pacientov s vyšším rizikom rozvoja trombózy jednoznačne preferovať jej lokálne podávanie.

Literatúra

1. Ausen K, Pley H, Liu J, Hegstad S, Nordgård HB, Pavlovic I, Spigset O. Serum concentrations and pharmacokinetics of tranexamic acid after two means of topical administration in massive weight loss skin-reducing surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143:1169e–1178e.
2. Bridges KH, Wilson SH. Acute coronary artery thrombus after tranexamic acid during total shoulder arthroplasty in a patient with coronary stents: a case report. *A A Pract.* 2018;10:212–214.
3. Calapai G, Gangemi S, Mannucci C, Minciullo PL, Casciaro M, Calapai F, Righi M, Navarra M. Systematic review of tranexamic acid adverse reactions. *J Pharmacovigilance.* 2015;3:4.
4. Čertík B, Třeška V. Akutní končetinová ischemie. 1. vyd., Grada Publishing, Praha, 2003.
5. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Bini SA, Clarke HD, Della Valle CJ. Tranexamic acid use in total joint arthroplasty: the clinical practice guidelines endorsed by the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society. *J Arthroplasty.* 2018;33:3065–3069.
6. Gupta PN, Mullahalla UR, Sabin P, Vellappan P. Acute MI in a young hypertensive woman: could it be due to tranexamic acid? *BMJ Case Rep.* 2013.
7. Hajmurad OS, Choxi AA, Zahid Z, Dudaryk R. Aortoiliac thrombosis following tranexamic acid administration during urgent cesarean hysterectomy: a case report. *A A Case Rep.* 2017;9:90–93.
8. Chung E, Karlberg HI. Ulnar artery thrombosis following tranexamic acid administration for craniostomosis repair. *J Craniofac Surg.* 2019;30:186–187.
9. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities.* *Circulation.* 1996;94:2057–2063.
10. Lostak J, Gallo J, Slavik L, Zapletalova J, Balaz L. Monitoring of fibrinolytic system activity with plasminogen, D-dimers and FDP in primary total knee arthroplasty (TKA) after topical, intravenous or combined administration of tranexamic acid. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* [epub 2019]. 2020;164:168–176.
11. Lošťák J, Gallo J, Večeřa M, Špička J, Langová K. [Local application of tranexamic acid in total hip arthroplasty decreases blood loss and consumption of blood transfusion]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2017;84:254–262.
12. Mannová J, Kubát P, Pospíchal M, Longin P. [Evaluation of efficacy of systemic administration of tranexamic acid (Exacyl) in total hip and knee arthroplasty – prospective cohort study]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2019;86:118–123.
13. Salam A, King C, Orhan O, Mak V. The great deception: tranexamic acid and extensive pulmonary emboli. *BMJ Case Rep.* 2013.
14. Upadhyay SP, Mallick PN, Jagia M, Singh RK. A acute arterial thrombosis associated with inadvertent high dose of tranexamic acid. *Indian J Crit Care Med.* 2013;17:237–239.
15. Zhou Z-F, Zhang F-J, Huo Y-F, Yu Y-X, Yu L-N, Sun K, Sun L-H, Xing X-F, Yan M. Intraoperative tranexamic acid is associated with postoperative stroke in patients undergoing cardiac surgery. *PLoS One.* 2017;12:e0177011.

Korešpondujúci autor:

MUDr. Juraj Masaryk
Ortopedické oddelenie Fakultnej nemocnice Trenčín
Legionárska 28
911 71 Trenčín, Slovenská republika
E-mail: masaryk72@gmail.com