

## Možnosti ovplyvnenia krvných strát pri totálnej náhrade bedrového kĺbu použitím kyseliny tranexámovej

MUDr. Juraj Masaryk<sup>1</sup>  
(ortopédia)

Školiteľ: doc. MUDr. Boris Šteňo, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ortopedické oddelenie Fakultnej nemocnice Trenčín,

<sup>2</sup>II. Ortopedicko-traumatologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

### Úvod

Totálna náhrada (TEP) bedrového kĺbu je charakteristická malými peroperačnými, avšak výraznými pooperačnými krvnými stratami. Tieto straty dosahujú 1000 ml a sú spôsobené potrebou resekcie dobre vaskularizovaných periartikulárnych tkanív, obnažením krvácajúceho kostného tkaniva a možnosťou distribúcie krvácania do objemného priestoru bedra a stehna. Rozsah krvácania závisí aj od aktuálneho stavu hemokoagulačného a fibrinolytického systému. Z hemostatík sa najefektívnejšie ukazujú antifibrinolytiká. Kyselina tranexamová (TXA) – syntetický analóg aminokyseliny lyzín, je kompetitívny inhibítor vysokoafinitného lyzínového väzbového miesta plazminogénu pre fibrín. Touto väzbou TXA bráni plazminogénu, aktivovanému svojím tkanivovým aktivátorom na aktívny plazmín, viazať sa na fibrín. TXA teda bráni rozpúšťaniu primárneho koagula v operačnej rane. TXA sa podáva celkovo intravenózne alebo perorálne, prípadne lokálne. Neexistuje jednoznačný konsenzus v dávke ani spôsobe podávania TXA pri náhrade bedrového kĺbu. Cieľom tejto prospektívnej štúdie je overiť účinnosť TXA na redukciu krvácania, sledovať jej bezpečnosť, výskyt nežiadúcich účinkov a porovnať dva spôsoby podávania TXA pri TEP bedrového kĺbu.

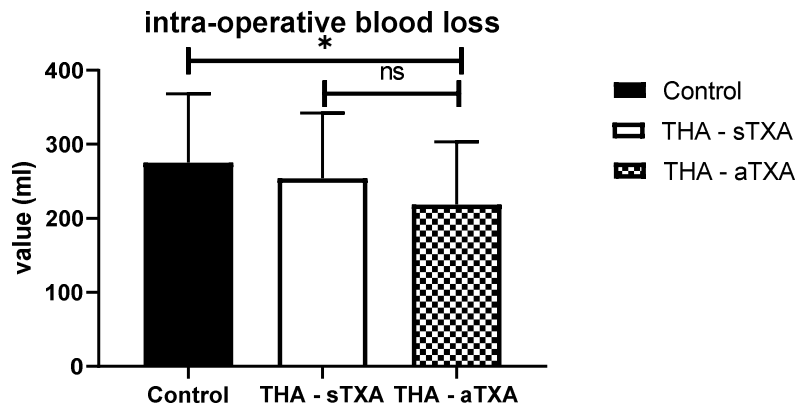
### Materiál a metódy

Do prospektívnej štúdie bolo zaradených 259 pacientov podstupujúcich elektívnu náhradu bedrového kĺbu na pracovisku autora v období od januára 2017 do apríla 2019, ktorí spĺňali inklúzne kritériá a podpísali informovaný súhlas. Pacienti boli rozdelení do troch skupín podľa aplikačnej cesty TXA. Skupina Control bez podania TXA (82 pacientov), v skupine aTXA (41 pacientov) boli podané 2g TXA lokálne a v skupine sTXA (136 pacientov) bolo podaných 2x1g TXA intravenózne. Pooperačne bola štandardne zavedená sukčná drenáž z operačnej rany, ktorá bola zrušená 24 hodín po operačnom zákroku, kedy bol i pacient vertikalizovaný. Ako prevencia venózneho tromboembolizmu bol použitý nadroparín v dávke 0,4 ml 1 deň pred zákrokom a následne pooperačne 1x za 24 hod, s navýšením dávky od 3. pooperačného dňa podľa hmotnosti pacienta.

U všetkých bola sledovaná hladina Hb 1 deň pred, v deň operácie, a v prvý a vo štvrtý pooperačný deň. Zaznamenané boli krvné straty (počas operácie a do drénov, počet výmen drenážnych fliaš, počty podaných transfúzií, výskyt komplikácií (secernácia rany, trombóza, infekcia, hematóm v rane) a sledovaná bola dĺžka hospitalizácie.

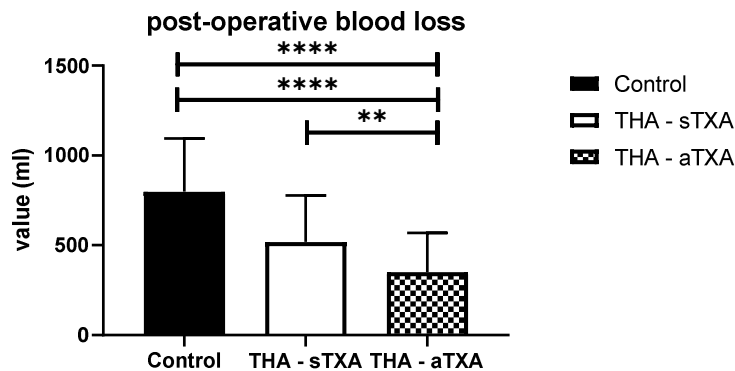
## Výsledky

Podaním TXA intravenózne sme zaznamenali priemerný pokles straty krvi počas operácie o 20,8 ml krvi v priemere ( $254,2 \pm 88,36$  ( $n=24$ ) vs  $275,00 \pm 93,33$ , ( $n=32$ );  $p = 0,6617$ ), pričom podaním TXA lokálne sme docielili priemerný pokles signifikantne nižší o 56,4 ml ( $218,6 \pm 84,96$ , ( $n=35$ );  $p=0,0295$ , jednostranná ANOVA) (graf 1).



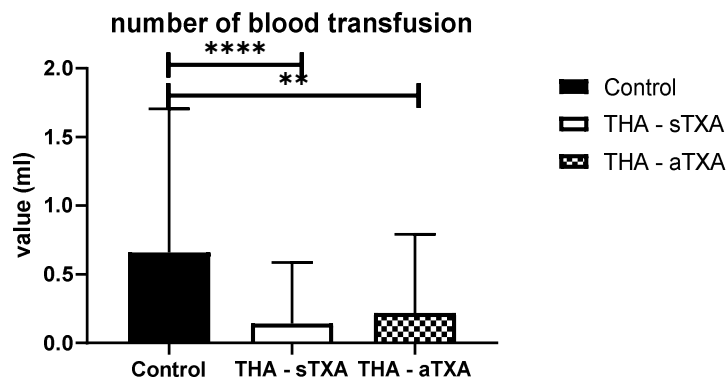
Graf 1 - Straty krvi v priebehu operácie v objemových jednotkách (\*  $p < 0,05$ ), \*  $p=0,0295$ , jednostranná ANOVA.

V pooperačne zavedenej sukčnej drenáži sme z operačnej rany počas 24 hod po operačnom zákroku zaznamenávali objem odsatej krvi (Control  $798 \pm 297$  ml, sTXA  $518 \pm 258$  ml, aTXA  $350 \pm 219$  ml, graf 2). Aplikáciou TXA sa krvné straty v pooperačnom období počas drénovania rany signifikantne znížili (pri intravenóznom podaní o 280 ml, pri lokálnom podaní o o 448 ml).



Graf 2 - Straty krvi v drenáži v objemových jednotkách (\*  $p < 0,05$ ), \*\*\*\*  $p < 0,0001$ , \*\*  $p = 0,0017$ , jednostranná ANOVA.

Pri sledovaní počtu úkonov výmeny drénu sa početnosť obdobne znižovala (Control  $1,378 \pm 0,731$ , sTXA  $1,104 \pm 0,775$  ( $p < 0,0001$ ), aTXA  $0,4103 \pm 0,5486$ , ( $p < 0,0001$ )). V peri a pooperačnom období sa sledoval a hodnotil aj počet podaných transfúzií (graf 3). Podanie TXA znížilo počet transfúzií nezávisle od aplikáčnej cesty.



Graf 3 - Počet podaných krvných transfúzií, \*  $p < 0,05$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$ , \*\*  $p = 0,0027$ ,

V priebehu hospitalizácie sme sledovali hladiny hemoglobínu v rovnakých časových intervaloch, a to jeden deň pred operáciou, v deň operácie, jeden deň po operácii a štyri dni po operácii. Aj keď sme zistili vyššie priemerné hladiny Hb v 1. a vo 4. pooperačný deň v skupinách s podaním TXA (sTXA  $116,1 \pm 12,60$  g/l;  $109,7 \pm 10,86$  g/l, aTXA  $114,4 \pm 13,38$  g/l;  $109,7 \pm 12,34$  g/l) voči kontrolnej skupine ( $109,7 \pm 14,25$  g/l;  $103,6 \pm 11,52$  g/l), zistili sme, že túto hodnotu ovplyvňovali aj ďalšie parametre (úroveň predoperačnej anémie, hodnoty sérového železa, podanie transfúzie, schopnosť absorpcie preparátov železa..). Pre absenciu sledovania týchto parametrov v súbore nemôžeme jednoznačne označiť vyššie hladiny Hb za benefit podania TXA.

Nezistil sa štatisticky významný vplyv podania TXA na dĺžku hospitalizácie (Control  $11,01 \pm 4,078$ ; sTXA  $10,38 \pm 4,345$ ; aTXA  $10,78 \pm 4,554$ ).

V skupine aTXA sa nezaznamenal vyšší výskyt secernácie rany, trombózy, infekcie a hematómu v rane voči kontrolnej skupine Control ( $p=0,0662$ ). V skupine sTXA sme nezistili štatistický významný rozdiel vo výskyte komplikácií voči skupine Control ( $p=0,0794$ ) a aj voči aTXA ( $p=0,05306$ ), ale vyskytla sa 1 akútna arteriálna trombóza a femoralis superficialis na neoperovanej končatine. V skupine Control sa vyskytla 1 trombóza v. poplitea a v skupine aTXA sa vyskytla 1 fokálna lýtková trombóza.

## Diskusia

Efekt podávania antifibrinolytík na redukciiu krvných strát pri veľkých chirurgických zákrokoch vyžadujúcich hemoterapiu potvrdzujú mnohé klinické štúdie (1, 2, 3, 4) Z antifibrinolytík je najúčinnnejšia aj ekonomicky najvýhodnejšia TXA, ktorá je v porovnaní s  $\epsilon$ -aminokapronovou kyselinou in vitro 10x účinnejšia. Pri náhrade bedrového kĺbu sa TXA začala používať od roku 2000 (4), avšak doteraz nie je jednoznačný konsenzus v spôsobe podania, dávke, dĺžke podávania TXA, a bezpečnosti jej podania u vysoko rizikového pacienta. Goldstein a spol. previedli metaanalýzu 5 randomizovaných kontrolovaných štúdií intravenózneho podávania TXA pri TEP bedra a kolena v databázach PubMed a Cochrane Library (3). Celkové krvné straty sa podaním TXA znížili o 289-369 ml, peroperačné krvné straty sa znížili o 86-109 ml, pooperačné krvné straty sa znížili o 172-341 ml. Počet podaných transfúzií bol podaním TXA znížený o 12,2-24,6%. Štúdie sa líšili v dávke podanej TXA (1 - 4 g/24 hodín), spôsobe profylaxie tromboembólie i indikačnými kritériami transfúzií. V našej štúdií sme podaním TXA dosiahli zníženie najmä pooperačných krvných strát o 280 ml pri intravenóznom a o 448 ml pri lokálnom podávaní TXA voči kontrolnej skupine. V ázijských krajinách je obľúbené perorálne podávanie TXA. Wang a spol. vo svojej randomizovanej štúdií (5) porovnávali jednorázové podanie 2 g TXA perorálne 2 hodiny pred TEP kolena so skupinami pacientov, ktorí dostali 2 až 4 dávky 1 g TXA perorálne pred zákrokom a 3, 9, a

15 hodín po zákroku. Zistili benefit opakovaného podania TXA perorálne. Najoptimálnejšie im vyšlo podanie 3 dávok TXA perorálne. Celosvetovo sa najviac používa intravenóznym spôsob aplikácie, pre ktorý sme sa rozhodli aj my. Podávali sme TXA v opakovanej dávke 1g, lebo sme pozorovali výraznejší klinický efekt ako pri jednorázovom podávaní. Zopakovanie dávky po 3 hodinách považujeme za najbezpečnejší spôsob opakovania dávky vzhľadom na rovnaký eliminačný polčas liečiva. Po overení jednoznačnej účinnosti intravenózneho podania sme pristúpili k lokálnemu podávaniu TXA. Lokálne sa TXA najčastejšie podáva vo forme laváže operačnej rany pred zašitím fascie alebo retrográdne cez drény. Z hľadiska mikrobiálnej bezpečnosti a lepšieho lokálneho kontaktu považujeme za bezpečnejší a účinnejší spôsob prevádzat' irigáciu operačnej rany zriedeným roztokom 2g TXA doplnených fyziologickým roztokom do celkového objemu 50 ml. S nasadenou 18G ihlou prevádzame laváž všetkých priestorov operačnej rany. V lokálnom podávaní je najväčšia variabilita v dávkovaní. Podávajú sa dávky 0,5 -3 g TXA. Lošťák a spol. podávali 3 g TXA v 100 ml fyziologického roztoku lokálne do kostných lôžok pred implantáciou komponent TEP bedra a zvyšok pred zašitím rany. Podaním TXA dosiahli zníženie celkových krvných strát o 29,5% a zníženie počtu podaných transfúzií o 50% (6). Pri lokálnom podávaní sú rôzne spôsoby aplikácie liečiva. Najčastejšie je to laváž operačnej rany, ale TXA sa podáva i retrográdne cez drény, alebo ako lokálna infiltrácia rany injekčne, prípadne sa kombinuje spolu so zriedeným adrenalínom.

Za účelnú sa považuje i kombinácia celkového (perorálneho alebo intravenózneho) a lokálneho podania TXA. Yoon a spol. uskutočnili metaanalýzu randomizovaným kontrolovaných štúdií porovnaním placebo, samostatnej dávky TXA intravenózne alebo lokálne, a kombinovaného podania TXA intravenózne aj lokálne (7). Zistili štatisticky významnejšie nižšie celkové krvné straty, skryté krvné straty, krvné straty do drénov ( $P < 0,05$ ) pri kombinovanom podaní TXA v porovnaní s izolovaným podaním TXA. Taktiež kombinované podanie viedlo k nižšej spotrebe transfúzií a menšiemu poklesu hladiny Hb. Tromboembolické a infekčné komplikácie nezaznamenali štatisticky významný rozdiel ( $P = 0,51$ ).

V dávkovaní TXA pri TEP stále nie je konsenzus. Intravenózne dávky sa v jednotlivých štúdiách pohybujú medzi tzv. low-dose ( $< 20 \text{ mg/kg}$  or  $\leq 1 \text{ g}$ ) po high-dose  $\geq 20 \text{ mg/kg}$  or  $> 1 \text{ g}$ ). Fillingham a spol. previedli metaanalýzu 2013 štúdií podávania TXA pri primárnej TEP bedra do júla 2017, a nezistili superioritu určitého dávkovacieho režimu ani spôsobu perorálneho, intravenózneho či lokálneho podávania TXA (8, 9). Yamaguchi a spol. porovnávali efekt lokálneho podania dávok 1 a 2 g TXA pri TEP bedra a nezistili superioritu vyššej dávky TXA (10). Podľa Fillinghama a spol. sa za high-dose dávku lokálne považuje podanie  $> 1,5 \text{ g}$  a taktiež nezistili benefit navyšovania dávky (8). V našom súbore sme zistili nižšie včasné pooperačné krvné straty pri lokálnom podávaní 2 g TXA v porovnaní s intravenóznym podaním 2g TXA, avšak pri porovnaní podaných transfúzií bol lepší efekt intravenózneho podania tejto dávky TXA. Naše výsledky potvrdzujú jednoznačný benefit podávania TXA na redukcii počtu podaných transfúzií. V klinickej praxi je často indikáciou na podanie transfúzie akútna strata 700 ml krvi, k prekročeniu ktorej TXA zabráni. Je to pre pacienta, ale i nemocnicu obrovský bezpečnostný i ekonomický benefit. Používanie aktívnej sukčnej drenáže zvyšuje pooperačné krvácanie. Výmena drénu i jeho dlhšia prítomnosť zvyšuje riziko bakteriálnej kontaminácie operačnej rany. My sme podaním TXA dosiahli jednoznačnú redukcii potreby meniť drenážnu fľašu. Navodzuje sa tým možnosť upustiť úplne od použitia sukčnej drenáže. Mnohé štúdie potvrdzujú bezpečnosť TXA (1, 2, 3, 9, 11). Stále však chýbajú relevantné klinické štúdie podávania TXA u pacientov s anamnézou venózneho tromboembolizmu, infarktu myokardu, cievej mozgovej príhody a u pacientov s aplikovaným vaskulárnym stentom. My sme taktiež týchto pacientov do štúdie nezaraďovali. V našom súbore sme nezistili štatisticky významný rozdiel vo výskyte komplikácií v jednotlivých skupinách. Nezaznamenali sme vyšší výskyt

porúch hojenia rany, infekcie ,venózneho tromboembolizmu či pľúcnej embólie. Avšak výrazným varovaním bol pre nás rozvoj akútnej končatinovej ischémie neoperovanej končatiny po intravenóznom podaní TXA u vysoko rizikového pacienta s nepoznanou a neliečenom ischemickou chorobou dolných končatín. Vzhľadom na nedostatok relevantných dôkazov o bezpečnosti podávania TXA rizikovej skupine pacientov považujeme za najvhodnejšie ako prvú voľbu pri nekomplikovanej unilaterálnej TEP bedra podávať TXA lokálne. Intravenózne podávanie TXA ponechávame na riešenie akútneho peroperačného krvácania a pri dlhších operačných zákrokoch. Zopakovanie intravenózne dávky TXA je vhodné indikovať len pri pokračujúcom a klinicky závažnom krvácaní.

### **Zoznam použitej literatúry**

1. LEMAY, Erik et al. Tranexamic acid reduces the need for allogenic red blood cell transfusions in patients undergoing total hip replacement. In: Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthésie [online]. 2004, roč. 51, č. 1, s. 31-37. ISSN 0832-610X.
2. MANNOVÁ, J. et al. [Evaluation of Efficacy of Systemic Administration of Tranexamic Acid (Exacyl) in Total Hip and Knee Arthroplasty - Prospective Cohort Study]. In: Acta Chirurgiae Orthopaedicae Et Traumatologiae Cechoslovaca. 2019, roč. 86, č. 2, s. 118-123. ISSN 0001-5415.
3. GOLDSTEIN, Matthias et al. Tranexamic Acid Prophylaxis in Hip and Knee Joint Replacement. In: Deutsches Ärzteblatt International [online]. 2017, roč. 114, č. 48, s. 824-830. ISSN 1866-0452.
4. EKBÄCK, G. et al. Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery. In: Anesthesia and Analgesia [online]. 2000, roč. 91, č. 5, s. 1124-1130. ISSN 0003-2999.
5. WANG, D. et al. Blood-conserving efficacy of multiple doses of oral tranexamic acid associated with an enhanced-recovery programme in primary total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. In: The Bone & Joint Journal [online]. 2018, roč. 100-B, č. 8, s. 1025-1032. ISSN 2049-4408.
6. LOŠŤÁK, J. et al. [Local Application of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty Decreases Blood Loss and Consumption of Blood Transfusion]. In: Acta Chirurgiae Orthopaedicae Et Traumatologiae Cechoslovaca. 2017, roč. 84, č. 4, s. 254-262. ISSN 0001-5415.
7. YOON, Byung-Ho et al. Optimal use of tranexamic acid for total hip arthroplasty: A network meta-analysis. In: PloS One [online]. 2018, roč. 13, č. 10, s. e0206480. ISSN 1932-6203.
8. FILLINGHAM, Yale A. et al. 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. In: The Journal of Arthroplasty [online]. 2018, roč. 33, č. 10, s. 3065-3069. ISSN 1532-8406.
9. FILLINGHAM, Yale A. et al. The Safety of Tranexamic Acid in Total Joint Arthroplasty: A Direct Meta-Analysis. In: Journal of Arthroplasty [online]. 2018 [cit. 25.01.2020]. ISSN 0883-5403.
10. YAMAGUCHI, Akira et al. Dose optimization of topical tranexamic acid for primary total hip arthroplasty: A prospective cohort study. In: Journal of Orthopaedic Science: Official Journal of the Japanese Orthopaedic Association [online]. 2019, roč. 24, č. 2, s. 275-279. ISSN 1436-2023.
11. POERAN, Jashvant et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. In: The BMJ [online]. 2014, roč. 349 [cit. 22.01.2020]. ISSN 0959-

