

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

HANA BANKO

**VPLIV TRANEKSAMINSKE KISLINE NA ZMANJŠANJE IZGUBE KRVI  
PRI PRIMARNI POPOLNI ARTROPLASTIKI KOLKA IN KOLENA**

THE IMPACT OF TRANEXAMIC ACID ON REDUCTION OF BLOOD LOSS  
IN PRIMARY TOTAL HIP AND KNEE ARTHROPLASTY

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2015

Magistrsko nalogo sem opravljala v Ortopedski bolnišnici Valdoltra pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom Nataše Faganeli, mag. farm., spec. klin. farm..

### **Zahvala**

*Zahvaljujem se gospodu prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm. za sprejem mentorstva, strokovne nasvete in razumevanje ob nastajanju magistrske naloge.*

*Gospe Nataši Faganeli, mag. farm., spec. klin. farm. se zahvaljujem za strokovno usmerjanje in koristne nasvete – tako pri praktičnem delu kot pri izdelavi magistrske naloge. Zahvaljujem sem ji tudi, da je sprejela somentorstvo in mi s tem omogočila opravljanje magistrske naloge v Ortopedski bolnišnici Valdoltra.*

*Zaposlenim v Ortopedski bolnišnici Valdoltra se zahvaljujem za pomoč in prijaznost pri zbiranju podatkov v arhivu in na oddelku; gospe Slavici Skalar hvala za prijazno delovno vzdušje v pisarni.*

*Gospe Heleni Poniž, mag. lab. biomed. se zahvaljujem za pomoč pri statistični obdelavi podatkov; za strokovno mnenje se zahvaljujem tudi gospodu asist. dr. Mitji Pišlarju, mag. farm..*

*Posebej sem hvaležna mami, noni in nonotu ter Roku za podporo med študijem. Hvala tudi prijateljem.*

### **Izjava**

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorice Nataše Faganeli, mag. farm., spec. klin. farm..

Hana Banko

# KAZALO VSEBINE

POVZETEK .....	IV
ABSTRACT .....	V
SEZNAM OKRAJŠAV .....	VI
1. UVOD .....	1
1.1. Artroplastika .....	1
1.2. Zapleti pri artroplastiki .....	3
1.2.1. Krvavitve .....	3
1.3. Zmanjševanje izgube krvi pri THA in TKA .....	4
1.3.1. Transfuzija .....	5
1.3.2. Zdravila .....	6
1.4. Traneksaminska kislina .....	7
1.4.1. Področja terapevtske uporabe .....	8
1.4.2. Uporaba TXA pri THA in TKA .....	9
1.4.3. Neželeni učinki .....	12
1.4.4. Kontraindikacije .....	12
1.4.5. Interakcije .....	12
1.4.6. Farmakodinamika .....	13
1.4.7. Farmakokinetika .....	14
2. NAMEN DELA .....	15
3. METODE DELA .....	16
3.1. Potek raziskave .....	16
3.2. Zbiranje podatkov .....	18
3.3. Analiza podatkov .....	18
4. REZULTATI .....	19
4.1. Vpliv TXA na zmanjšanje izgube krvi .....	24
4.2. Vpliv TXA na zmanjšanje potrebe po transfuziji .....	27
4.3. Vpliv TXA na pooperativno koncentracijo Hb .....	30
4.4. Vpliv TXA na izločanje iz operativne rane in na prisotnost hematoma .....	32
4.5. Vpliv TXA na TED .....	35
4.6. Vpliv TXA na dobo hospitalizacije .....	35
4.7. Zbrani rezultati raziskave .....	36
5. RAZPRAVA .....	38
6. OMEJITVE RAZISKAVE .....	41
7. SKLEP .....	42
8. LITERATURA .....	43

# KAZALO GRAFIKONOV

<i>Grafikon 1:</i> Porazdelitev bolnikov glede na starost .....	19
<i>Grafikon 2:</i> Spol bolnikov, vključenih v raziskavo .....	19
<i>Grafikon 3:</i> Vrsta operacije pri bolnikih, vključenih v raziskavo .....	19
<i>Grafikon 4:</i> Porazdelitev bolnikov s THA glede na starost .....	20
<i>Grafikon 5:</i> Spol bolnikov s THA .....	20
<i>Grafikon 6:</i> Porazdelitev bolnikov s TKA glede na starost .....	21
<i>Grafikon 7:</i> Spol bolnikov s TKA .....	21
<i>Grafikon 8:</i> Povprečna izguba krvi v perioperativnem obdobju glede na skupino .....	24
<i>Grafikon 9:</i> Povprečna izguba krvi med operacijo ter po njej glede na skupino .....	24
<i>Grafikon 10:</i> Povprečna izguba krvi v perioperativnem obdobju glede na skupino (bolniki s THA) .....	25
<i>Grafikon 11:</i> Povprečna izguba krvi med operacijo ter po njej glede na skupino (bolniki s THA) .....	25
<i>Grafikon 12:</i> Povprečna izguba krvi v perioperativnem obdobju glede na skupino (bolniki s TKA) .....	26
<i>Grafikon 13:</i> Povprečna izguba krvi med operacijo ter po njej glede na skupino (bolniki s TKA) .....	26
<i>Grafikon 14:</i> Povprečna potreba po transfuziji glede na skupino .....	27
<i>Grafikon 15:</i> Delež bolnikov, ki so prejeli transfuzijo, glede na skupino .....	27
<i>Grafikon 16:</i> Povprečna potreba po transfuziji glede na skupino (bolniki s THA) .....	28
<i>Grafikon 17:</i> Delež bolnikov, ki so prejeli transfuzijo, glede na skupino (bolniki s THA) .....	28
<i>Grafikon 18:</i> Povprečna potreba po transfuziji glede na skupino (bolniki s TKA) .....	29
<i>Grafikon 19:</i> Delež bolnikov, ki so prejeli transfuzijo, glede na skupino (bolniki s TKA) .....	29
<i>Grafikon 20:</i> Predoperativna in pooperativna koncentracija Hb glede na skupino .....	30
<i>Grafikon 21:</i> Predoperativna in pooperativna koncentracija Hb glede na skupino (bolniki s THA) .....	31
<i>Grafikon 22:</i> Predoperativna in pooperativna koncentracija Hb glede na skupino (bolniki s TKA) .....	31
<i>Grafikon 23:</i> Izločanje iz operativne rane glede na skupino .....	32
<i>Grafikon 24:</i> Prisotnost hematoma glede na skupino .....	32
<i>Grafikon 25:</i> Izločanje iz operativne rane glede na skupino (bolniki s THA) .....	33
<i>Grafikon 26:</i> Prisotnost hematoma glede na skupino (bolniki s THA) .....	33
<i>Grafikon 27:</i> Izločanje iz operativne rane glede na skupino (bolniki s TKA) .....	34
<i>Grafikon 28:</i> Prisotnost hematoma glede na skupino (bolniki s TKA) .....	34

## KAZALO PREGLEDNIC

<i>Preglednica I:</i> Primerjava režimov odmerjanja TXA pri TKA med raziskavami .....	10
<i>Preglednica II:</i> Odmerjanje TXA .....	17
<i>Preglednica III:</i> Odmerjanje TXA pri ledvični okvari .....	17
<i>Preglednica IV:</i> Podatki o bolnikih, vključenih v raziskavo, in o operaciji .....	22
<i>Preglednica V:</i> Podatki o bolnikih s THA in o operaciji .....	22
<i>Preglednica VI:</i> Podatki o bolnikih s TKA in o operaciji .....	23
<i>Preglednica VII:</i> Zbrani rezultati raziskave (vsi bolniki, vključeni v raziskavo) .....	36
<i>Preglednica VIII:</i> Zbrani rezultati raziskave (ločeno za bolnike s THA in bolnike s TKA) .....	37

## KAZALO SLIK

<i>Slika 1:</i> Artrotično spremenjen kolenski sklep (levo), popolna endoproteza kolena (desno) .....	2
<i>Slika 2:</i> Rentgenski posnetek popolne endoproteze kolena .....	2
<i>Slika 3:</i> Artrotično spremenjen kolčni sklep.....	2
<i>Slika 4:</i> Rentgenski posnetek popolne endoproteze kolka .....	2
<i>Slika 5:</i> Traneksaminska kislina .....	7
<i>Slika 6:</i> Fibrinoliza (A), antifibrinolitični mehanizem delovanja TXA (B) .....	13

# POVZETEK

V Ortopedski bolnišnici Valdoltra so vpeljali redno uporabo traneksaminske kisline pri hospitaliziranih bolnikih s primarno popolno artroplastiko kolka ali kolena z namenom zmanjšanja izgube krvi in potrebe po alogeni transfuziji. Namen raziskave je bil ugotavljanje učinkovitosti in varnosti uporabe traneksaminske kisline po internem protokolu.

V slepo nerandomizirano kohortno raziskavo smo vključili 227 bolnikov, ki so bili v opazovalnem obdobju sprejeti na načrtovano primarno popolno artroplastiko kolka ali kolena. Primerjali smo klinične izide pri bolnikih pred vpeljavo in po vpeljavi protokola na podlagi dveh primerjalnih skupin. Testno skupino so predstavljali bolniki, ki so prejeli traneksaminsko kislino po internem protokolu, kontrolno skupino pa bolniki, ki traneksaminske kisline niso prejeli.

Rezultati raziskave kažejo statistično značilne razlike med testno in kontrolno skupino glede na volumen izgube krvi v perioperativnem obdobju in volumen izgube krvi po drenih v pooperativnem obdobju, glede na volumen in število enot transfundirane krvi ter glede na vrednosti hemoglobina 1. in 2. pooperativni dan. Pri analizi podatkov, ločeno za primarno popolno artroplastiko kolena in primarno popolno artroplastiko kolka, so rezultati večinoma analogni; izjemi sta le pri primarni popolni artroplastiki kolka, pri kateri je statistično značilna razlika glede na vrednosti hemoglobina tudi na dan operacije, ter pri primarni popolni artroplastiki kolena, pri kateri glede na vrednosti hemoglobina 1. pooperativni dan statistično značilne razlike ni. Signifikantnost razlik med kontrolno in testno skupino potrjuje učinkovitost protokola. Pri testni skupini je bil pojav odstopanj od pričakovanega celjenja operativne rane (izločanje iz operativne rane in prisotnost hematoma po 5. pooperativnem dnevu) statistično značilno manjši kot pri kontrolni skupini. Zaradi majhne incidence trombemboličnih dogodkov z analizo podatkov nismo mogli potrditi, ali je razlika med testno in kontrolno skupino statistično značilna. Rezultati naše raziskave ne kažejo značilno povečanih tveganj uporabe traneksaminske kisline po internem protokolu.

Ključne besede: primarna popolna artroplastika kolka, primarna popolna artroplastika kolena, traneksaminska kislina, izguba krvi.

# ABSTRACT

Valdoltra Orthopaedic Hospital introduced regular use of tranexamic acid for hospitalised patients undergoing primary total hip or knee arthroplasty in order to reduce blood loss and need for allogenic blood transfusion. The aim of the study was to determine the effectiveness and safety of tranexamic acid use according to internal protocol.

We conducted a blind non-randomised cohort study including 227 patients who underwent primary total hip or knee arthroplasty in observation period. Clinical outcomes between patients before and after introduction of the protocol were compared. The test group consisted of patients who received tranexamic acid according to internal protocol, while the control group consisted of patients who did not receive tranexamic acid.

Results show a statistically significant difference between test group and control group in perioperative blood loss volume, postoperative blood loss volume through drains, volume and number of units of transfused blood and haemoglobin levels on postoperative days 1 and 2. Separate analysis results for primary total knee arthroplasty and primary total hip arthroplasty are mostly analog; the only exceptions are a statistically significant difference in haemoglobin levels on the day of surgery in primary total hip arthroplasty and the lack of statistically significant difference in haemoglobin levels on day 1 in primary total knee arthroplasty. Statistically significant differences between control and test groups confirm the effectiveness of the protocol. Deviations from the expected wound healing process (operative wound drainage and presence of haematoma after postoperative day 5) were significantly less frequent in test group than in control group. Due to small incidence of thromboembolic events data analysis could not confirm whether the difference in occurrence between control and treatment group was statistically significant. The results of our research show that tranexamic acid use according to internal protocol do not significantly increase risk of complications.

Key words: primary total hip arthroplasty, primary total knee arthroplasty, tranexamic acid, blood loss.

# SEZNAM OKRAJŠAV

Hb	hemoglobin
ITM	indeks telesne mase
OBV	Ortopedska bolnišnica Valdoltra
pn. m.	pnevmatska manšeta
SD	standardna deviacija
SmPC	povzetek glavnih značilnosti zdravila
TED	trombembolični dogodki
TKA	(primarna) popolna artroplastika kolena (ang. (primary) total knee arthroplasty)
THA	(primarna) popolna artroplastika kolka (ang. (primary) total hip arthroplasty)
t. m.	telesna masa
TXA	traneksaminska kislina (ang. tranexamic acid)



# 1. UVOD

V Ortopedski bolnišnici Valdoltra (OBV) vsako leto izvedejo številne primarne popolne artroplastike kolka (THA) in kolena (TKA) (1). V obeh primerih gre za veliko operacijo, pri kateri lahko bolniki, kljub uporabi različnih anestezioloških tehnik varčevanja s krvjo, izgubijo večjo količino krvi. Da bi preprečili zaplete zaradi pooperativne anemije, se pri takih bolnikih izvaja transfuzija krvi. Vendar tudi ta prinaša tveganje za resne zaplete in zvišuje stroške zdravljenja (2). Glede na razpoložljive klinične podatke naj bi uporaba traneksamske kisline (TXA) klinično pomembno zmanjševala izgubo krvi in potrebo po transfuziji pri THA in TKA brez povečanja incidence trombemboličnih dogodkov (TED) (3). S tem namenom so oktobra leta 2014 v OBV vpeljali redno uporabo TXA pri hospitaliziranih bolnikih s THA in TKA. Cilj magistrske naloge je bil ugotavljanje učinkovitosti in varnosti uporabe TXA po internem protokolu pri bolnikih s THA in TKA v OBV.

## 1.1. Artroplastika

Artroplastika kolena ali kolka je operativni poseg, pri katerem prizadete dele sklepa nadomestijo z endoprotezo (umetnim vsadkom) z namenom povrnitve stabilnega, dobro gibljivega in nebolečega sklepa (4, 5). Poznamo popolne in delne endoproteze; prve so namenjene zamenjavi obeh delov, druge pa le enega dela sklepa (6, 7). Ločimo tudi primarne in revizijske endoproteze; slednje uporabijo pri revizijski artroplastiki ob ponovnem nastopu bolečine in izgubi obsega gibljivosti zaradi zapletov po primarni artroplastiki, kot so npr. obprotezni zlom, okužba, omajanje, izpah ali zlom endoproteze (4, 6).

Artroza je najpogostejša bolezen, ki prizadene sklepe (6). Lahko nastane zaradi neznanega vzroka (primarna ali idiopatska artroza) ali kot posledica predhodnega obolenja ali poškodbe (sekundarna artroza) (4). Gre za progresivno degenerativno bolezen sklepa, ki sčasoma prizadene vse njegove dele (7). Nastane zaradi nesorazmerja med mehanskimi obremenitvami sklepne hrustanca in njegovo sposobnostjo, da prenese te obremenitve. Gre za dinamični pojav, ki je posledica porušenega ravnotežja med propadanjem in obnavljanjem sklepa (6).

Osnovna indikacija za vstavitve endoproteze kolena (slika 1, slika 2) ali kolka (slika 3, slika 4) je huda, vztrajna bolečina. Sicer pa se pri bolnikih pojavi tudi okorelost, otekanje, deformacije in zmanjšana funkcijska sposobnost sklepa, ki se kaže v zmanjšani gibljivosti sklepa ter s tem zmanjšani sposobnosti premikanja, hitri utrudljivosti in šepanju (4, 6). Zdravljenje artroze poteka stopenjsko; pred artroplastiko se z namenom ublažitve bolečine in povečanja gibljivosti sklepa zdravi s konzervativnimi ukrepi (4). Začne se z nefarmakološkimi ukrepi (npr. znižanje telesne mase, aerobna vadba za krepitev mišic in povečanje gibljivosti, fizikalna terapija, zmanjšanje telesnih aktivnosti in obremenitev, uporaba opornic in drugih pripomočkov), ko ti ne zadostujejo več, se jim doda farmakološke ukrepe. V določenih primerih se pri zgodnjih oblikah s preventivnimi operacijami spremeni geometrijo sklepa in s tem nastanek artroze upočasni ali celo odpravi (6, 7, 12).



**Slika 1:** Artrotično spremenjen kolenski sklep (levo), popolna endoproteza kolena (desno) (8)



**Slika 2:** Rentgenski posnetek popolne endoproteze kolena (9)



**Slika 3:** Artrotično spremenjen kolčni sklep (10)



**Slika 4:** Rentgenski posnetek popolne endoproteze kolka (11)

## **1.2. Zapleti pri artroplastiki**

Zaplete glede na čas pojavljanja delimo na zgodnje, ki nastanejo med samim posegom ali tik po posegu, in na pozne, ki se pojavijo kasneje (4). Pojavljajo se pri bolnikih različnih starosti; tveganje za zaplete se povečuje s starostjo in pridruženimi obolenji. Resni zapleti so relativno redki, vendar lahko pomembno vplivajo na obolevnost ter celo smrtnost (13). Zaplete delimo na (5,13):

- primarno ortopedске ali mehanske: npr. obprotezni zlom, zlom proteze, izpah proteze, osteoliza in aseptično omajanje proteze;
- internistične: npr. pljučna embolija, globoka venska tromboza, miokardni infarkt, možganska kap, maščobna embolija, srčne aritmije, anemija, hematoma, seroma, retenca urina;
- okužbe proteze.

### **1.2.1. Krvavitve**

THA in TKA sta veliki ortopedski operaciji. Zaradi obsežnega posega v tkiva in kosti se prehodno prekomerno aktivira fibrinolitični sistem, pri TKA pa uporaba pnevmatske manšete (pn. m.) dodatno inducira lokalno fibrinolizo, kar lahko privede do precejšnje izgube krvi (14, 15, 16).

Intraoperativno izgubo krvi in pooperativno izgubo krvi po drenih praviloma lahko izmerimo. V pooperativnem obdobju pride tudi do skritih izgub krvi (izgub, ki jih ne moremo izmeriti): izlitja krvi v tkiva, zaostale krvi v sklepu in izgube zaradi hemolize (17).

Pri THA pride do intraoperativne in pooperativne izgube krvi, medtem ko je pri TKA, zaradi uporabe pnevmatske manšete, intraoperativna izguba krvi minimalna (17).

Krvavitve vplivajo na celjenje rane. Ob prekomerni aktivaciji fibrinolitičnega sistema je izločanje iz rane podaljšano nad 5 dni, hematoma pa obsežnejši in prisoten dlje časa. Pri podaljšanem celjenju operativne rane se poveča tveganje za okužbo rane ter tudi za okužbo proteze, kar je zelo resen zaplet (5).

### **1.3. Zmanjševanje izgube krvi pri THA in TKA**

Poleg predoperativne priprave bolnika lahko na zmanjšanje perioperativne izgube krvi, in s tem potrebe po alogeni transfuziji, vplivajo ustrezne kirurške in anesteziološke tehnike ter uporaba zdravil (18).

Anesteziološke tehnike (18, 19)

- Področna anestezija. Epiduralna in spinalna anestezija zmanjšujeta krvavitve zaradi nižjega arterijskega in venskega krvnega tlaka med operativnim posegom; dodatno pripomore tudi spontano dihanje, saj povzroči negativen tlak v prsnem košu.
- Vzdrževanje telesne temperature. Znižana telesna temperatura negativno vpliva na celoten sistem strjevanja krvi. Za preprečevanje hipotermije se svetuje gretje tekočin, uporaba manjšega dotoka svežih plinov in uporaba grelnih odej. Normotermija zmanjša tudi pojavnost pooperativnih okužb in skrajša čas hospitalizacije.
- Nadzorovana hipotenzija.
- Optimalna uporaba kristaloidnih in koloidnih raztopin. V perioperativnem obdobju je pomembno vzdrževanje normovolemije. Izgubo krvi je potrebno nadomeščati s kristaloidnimi (npr. fiziološka raztopina, Ringerjeva raztopina) ali v določenih pogojih s koloidnimi raztopinami (npr. hidroksietil škrob). Za preprečitev motenj strjevanja krvi je najprimernejša njihova kombinacija.
- Medoperativna hemodilucija, pri kateri na začetku operacije odvzamejo določen volumen krvi, ki ga nadomestijo s kristaloidnimi ali koloidnimi raztopinami; zbrano kri vrnejo med operacijo in po njej.
- Medoperativna avtotransfuzija, pri kateri kri iz operativnega polja zbirajo v celične separatorje, jo filtrirajo in vračajo bolniku.

### 1.3.1. Transfuzija

Nekateri bolniki potrebujejo transfuzijo zaradi večje izgube krvi. Prekomerne krvavitve povzročijo hipovolemijo, hemodinamsko nestabilnost, anemijo in zmanjšano dostavo kisika do tkiv, kar poveča pooperativno obolevnost in smrtnost (2, 20). Prag za transfuzijo (praviloma koncentriranih eritrocitov) ni enak kritični vrednosti hemoglobina (Hb); določa se ga za vsakega bolnika posebej na osnovi kliničnega pregleda, laboratorijskih preiskav, obsega operacije in pričakovane izgube krvi (18).

Transfuzijsko zdravljenje je povezano s tveganjem za neželene učinke. Po času nastanka jih lahko razdelimo na takojšnje in pozne, po načinu nastanka na imunske in neimunske ter po povzročitelju na infekcijske in neinfekcijske. Možni neželeni učinki so številni, npr. hemolitična reakcija, febrilna nehemolitična reakcija, alergična reakcija, anafilaktična reakcija, s transfuzijo povezana akutna poškodba pljuč, preobremenitev z volumnom zaradi transfuzije, bakterijska kontaminacija, hipotenzija, reakcija presadka proti gostitelju (18).

Transfuzija krvi pomembno vpliva na stroške zdravljenja; vključuje tako neposredne stroške transfuzije krvi kot tudi posredne stroške zaradi dodatnih terapij in podaljšane hospitalizacije (2).

Da bi povečali varnost pri zdravljenju s krvjo in zmanjšali porabo alogene krvi, se alternativno uporabljajo različne oblike avtotransfuzij, pri katerih je dajalec in prejemnik krvi ista oseba. Vendar tudi z avtotransfuzijo ni mogoče preprečiti vseh tveganj, poleg tega je v določenih primerih kontraindicirana (18, 19).

Štiri vrste postopkov avtotransfuzije (19):

- predoperativna avtotransfuzija (Bolniku v zadnjem mesecu pred operacijo odvzamejo 1-4 enote krvi in mu jih transfundirajo med operacijo ali po njej.);
- medoperativna hemodilucija;
- medoperativna avtotransfuzija;
- pooperativna avtotransfuzija (Bolnikovo kri po kirurških drenih zbirajo v posebne kanistre, jo filtrirajo in jo bolniku vračajo).

### 1.3.2. Zdravila

Da bi v perioperativnem obdobju zmanjšali izgubo krvi in potrebo po transfuziji, se lahko uporabljajo tudi zdravila. Na voljo so različni hemostatiki, vendar so bili le nekateri vključeni v raziskave učinkovitosti in varnosti uporabe pri THA ali TKA, zato pri ostalih na tem področju primanjkuje zanesljivih dokazov. Stabilnost fibrinskega strdka določa ravnotežje med koagulacijo in fibrinolizo. Tako bi lahko hemostatike, glede na delovanje, razdelili na antifibrinolitike, ki zavirajo razgradnjo fibrinskih strdkov, in prokoagulate, ki prispevajo k tvorbi fibrinskega strdka ali k adheziji trombocitov. Hemostatiki, ki so bili vključeni v raziskave učinkovitosti uporabe pri THA in TKA, so antifibrinolitiki, fibrinska lepila, trombocitni geli in dezmopresin (21).

Antifibrinolitiki z inhibicijo plazmina zavirajo razgradnjo fibrinskega strdka (fibrinolizo) in ga s tem stabilizirajo. Aprotinin deluje kot inhibitor kalikreina – peptidaze, ki je ključna za pretvorbo plazminogena v plazmin. Poleg tega tudi neposredno inhibira plazmin, ko se ta pretvori iz plazminogena. Aminokaprojska kislina in TXA sta sintezna analoga aminokislina lizin, ki delujeta preko reverzibilne interakcije s plazminogenom in plazminom. Zasičita vezavna mesta za lizin na plazminogenu in plazminu ter s tem zavirata njuno vezavo na fibrin (21). Fibrinska lepila se med kirurškim posegom uporabljajo kot tesnila, ki zmanjšajo lokalizirane krvavitve. Zdravilo je sestavljeno iz ločenih raztopin fibrinogena in trombina. Ob aplikaciji v kirurško rano se raztopini pomešata, trombin povzroči razgradnjo fibrinogena na fibrin, ta pa tvori fibrinski čep in s tem omogoča hemostazo (22). Trombocitni geli nastanejo, ko s trombociti bogato plazmo aktiviramo z dodatkom kalcija in trombina. Nanese se jih na mesto poškodbe tkiva (54). Trombin se lahko uporablja tudi samostojno ali s tekočim matriksom; trombin kot vir fibrinogena potrebuje kri iz kirurške rane. Dezmopresin je sintezni analog antidiuretičnega hormona vazopresina, ki izboljša primarno hemostazo (21).

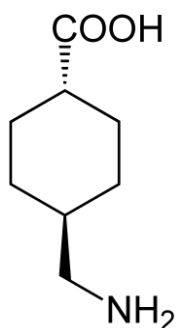
Med raziskavami se pojavljajo razlike npr. pri režimu odmerjanja, načinu aplikacije, uporabi drenov, protokolu transfuzij, meritvah izgube krvi, zato je interpretacija raziskav problematična. TXA je, ne glede na omenjene razlike, učinkovita pri zmanjševanju izgube krvi in potrebe po transfuziji krvi ter je stroškovno učinkovita. Fibrinska lepila in trombocitni geli izkazujejo učinkovitost pri zmanjševanju izgube krvi, vendar so dokazi o učinku na zmanjševanje potrebe po transfuziji krvi nejasni ali nezadostni. Pri drugih hemostatikih ni na voljo dovolj dokazov o učinkovitosti, da bi lahko pri THA in TKA njihovo uporabo priporočali ali odsvetovali (21).

## 1.4. Traneksaminska kislina

Leta 1962 so po raziskovanju potencialnih novih učinkovin z antifibrinolitičnim delovanjem prvič poročali o 4-(aminometil)cikloheksankarboksilni kislini (AMCHA). AMCHA obstaja v obliki *cis* in *trans* izomera. Dve leti kasneje so potrdili, da je antifibrinolitično aktiven *trans* izomer. Poimenovali so ga *trans*-AMCHA, kasneje pa traneksaminska kislina. Izkazal je zelo močno antifibrinolitično aktivnost *in vitro* ter *in vivo* (24).

### Struktura

TXA je po strukturi *trans*-4-(aminometil)cikloheksankarboksilna kislina. Je sintezni analog aminokislina lizin (slika 5) (26).



Slika 5: Traneksaminska kislina (25)

### Odnos med strukturo in delovanjem

TXA je aktivni stereoizomer AMCHA. Razdalja med amino in karboksilno skupino je pri *trans* izomeru večja (7Å) kot pri neaktivnem *cis* izomeru (24, 26). Kot lizinski mimetik doseže antifibrinolitično aktivnost z reverzibilno blokado lizinskih vezavnih mest na molekuli plazminogena in posledično inhibicijo interakcije plazminogena in težkih verig plazmina z lizinskimi ostanki na površini fibrina. Čeprav lahko plazmin še vedno nastaja pod temi pogoji, se ne more vezati na fibrin in ga ne more razgraditi (27).

### ATC klasifikacija

Po ATC klasifikaciji uvrščamo TXA med zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov (B); med antihemoragike (B02); med antifibrinolitike (B02A); med aminokislina (B02AA) (28).

### 1.4.1. Področja terapevtske uporabe

TXA se uporablja na različnih področjih: npr. v srčni kirurgiji, travmatologiji, ortopedski kirurgiji (predvsem pri THA, TKA in operacijah hrbtenice), oralni kirurgiji, pri transplantaciji jeter in čvrstih organov, v ginekologiji in porodništvu (29). Indikacije, za katere je TXA odobrena, se med državami razlikujejo (30).

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je leta 2011 objavil revidiran seznam indikacij, za katere meni, da je, ob upoštevanju razpoložljivih informacij o učinkovitosti in varnosti iz randomiziranih kliničnih preizkušanj in opazovalnih raziskav, vključno z metaanalizami, razmerje med koristmi in tveganji pozitivno (31, 32).

- Preprečevanje in zdravljenje krvavitev zaradi splošne ali lokalne fibrinolize pri odraslih in otrocih, starih eno leto ali več.
- Specifične indikacije vključujejo:
  - krvavitev, ki jo povzroča splošna ali lokalna fibrinoliza (npr. menoragija in metroragija, krvavitev iz prebavil, hemoragične bolezni sečil po operaciji prostate ali kirurških posegih na sečilih);
  - operacija ušes, nosu ali grla (adenoidektomija, tonzilektomija, izdrtje zob);
  - ginekološka operacija ali bolezni porodniškega izvora;
  - operacija prsnega koša in trebušne votline ter drugi večji kirurški posegi, npr. na srcu in ožilju;
  - obravnavanje krvavitve kot posledice uporabe fibrinolitične učinkovine.

Režim odmerjanja TXA se glede na indikacijo razlikuje. Vendar tudi za posamezno indikacijo ni standardiziranega protokola; na tem področju še vedno potekajo klinične raziskave.

Možni so različni načini aplikacije - peroralna (tablete, sirupi) ali intravenska aplikacija; raziskujejo tudi učinkovitost in varnost pri lokalni aplikaciji (29).



### **1.4.2. Uporaba TXA pri THA in TKA**

Glede na število randomiziranih kliničnih raziskav se v zadnjih letih precej pozornosti namenja raziskavam učinkovitosti TXA pri zmanjševanju izgube krvi in potrebe po transfuziji pri THA in TKA (30). Razpoložljivi klinični podatki v literaturi kažejo na učinkovitost in varnost TXA. Obstajajo številne, večinoma manjše, raziskave, pri katerih je opazen vsaj trend v smeri koristi TXA pri THA in TKA brez povečanega tveganja za TED. To potrjujejo tudi metaanalize, ki so pokazale zmanjšanje celotne izgube krvi – v povprečju 500 mL pri TKA in 300–400 mL pri THA, ter zmanjšanje potrebe po transfuziji alogene krvi – okrog 45 % pri TKA in skoraj 30 % pri THA pri primerjavi testne skupine s kontrolno. Vendar ob tem večina avtorjev navaja omejitve raziskav, npr. raznolikost ugotovitev posameznih raziskav, majhne vzorce, različne odmerke, čas in način aplikacije TXA. Tako ni mogoče določiti optimalnega režima odmerjanja ter podati končnih sklepov glede varnosti pri bolj razširjeni uporabi (3).

Dokazi o učinkovitosti TXA obstajajo tako pri intravenski aplikaciji kot pri lokalni aplikaciji – intraartikularni aplikaciji ali topikalni irigaciji sklepa (3).

Intravensko se TXA aplicira s kratkotrajno ali kontinuirano intravensko infuzijo. Odmerke se prilagaja glede na telesno maso ter glede na stopnjo ledvične funkcije s pomočjo koncentracije serumskega kreatinina (30, 32).

Med raziskavami z intravenskim režimom odmerjanja TXA so razlike v (33):

- velikosti odmerka;
- času aplikacije prvega odmerka;
- številu ponovitev odmerka (oz. ali se odmerek ponovi);
- času aplikacije ponovnega odmerka;
- načinu ponovitve odmerka:
  - kontinuirana intravenska infuzija: razlike v odmerku in trajanju infuzije;
  - kratkotrajna intravenska infuzija: razlike v odmerku in časovnem intervalu med ponovitvami odmerka.

Odmerki TXA pri intravenski aplikaciji se v kliničnih raziskavah razlikujejo; najpogosteje gre za 10–15 mg TXA/kg telesne mase (t. m.) ali 1 g TXA. Nekatere raziskave kažejo, da je za doseganje učinka pri TKA potrebno TXA aplicirati 15 minut pred napihovanjem pnevmatske manšete. Intraoperativni odmerek, tudi če mu je sledil odmerek pooperativno, v

teh raziskavah ni statistično značilno zmanjšal izgube krvi v primerjavi s kontrolno skupino (16, 3). Različni režimi odmerjanja TXA s kratkotrajno intravensko infuzijo pri TKA in njihova učinkovitost pri nekaterih randomiziranih kliničnih raziskavah so predstavljeni v Preglednici I (34).

**Preglednica I:** Primerjava režimov odmerjanja TXA pri TKA med raziskavami

Raziskava	Št. bolnikov	Režim odmerjanja TXA	Zmanjšanje izgube krvi	Zmanjšanje transfuzije krvi
Benoni, Fredin et al.	87	10 mg/kg t. m. pred popustitvijo pn. m. in 3 ure kasneje	SZ	SZ
Hiippala et al.	77	15 mg/kg t. m. pred popustitvijo pn. m. in dva dodatna odmerka po 10 mg/kg	SZ	SZ
Jansen et al.	42	15 mg/kg t. m. 30 min pred operacijo z nadaljevanjem vsakih 8 ur 3 dni	SZ	SZ
Good et al.	51	10 mg/kg t. m. pred popustitvijo pn. m. in 3 ure kasneje	SZ	SZ
Camarasa et al.	127	10 mg/kg t. m. pred popustitvijo pn. m. in 3 ure kasneje	SZ	SZ
Veien et al.	30	10 mg/kg t. m. ob koncu operacije in 3 ure kasneje	SZ	NSZ
Orpen et al.	29	15 mg/kg t. m. ob cementiranju proteze	SZ	NSZ
Tanaka et al.	99	10 mg/kg t. m. 10 min pred operacijo in 10 min pred popustitvijo pn. m.	SZ	SZ

SZ = statistično značilno, NSZ = ni statistično značilno

Pri TKA se aplikacija TXA najpogosteje začne s kratkotrajno intravensko infuzijo z odmerkom 10–15 mg/kg t. m. v intraoperativnem obdobju – tik pred operacijo, ki mu sledi kontinuirana intravenska infuzija ali ponavljajoči odmerki s kratkotrajno intravensko infuzijo 10 mg/kg. Po navadi se posamezne odmerke ponavlja na 3 ure ali 6 ali 8 ur in zdravljenje prekine v 24 urah. Raziskave kažejo, da je za doseganje učinka potrebno aplicirati prvi odmerek TXA pred začetkom operacije, ne šele po končani operaciji (35, 36, 37, 38). Glede na metaanalizo naj bi bil večodmerni režim s celotnim odmerkom  $\geq 30$  mg/kg t. m. bolj učinkovit pri zmanjševanju izgube krvi, kot če damo le en odmerek 10–15 mg/kg t. m.; celotni odmerek 30 mg/kg t. m. pa naj bi bil potreben za zmanjšanje potrebe po transfuziji (38). Posamezne raziskave dajejo različne rezultate. Tri dvojno slepe randomizirane klinične raziskave so za posamezen režim odmerjanja izkazale učinkovitost

pri zmanjševanju izgube krvi in potrebe po transfuziji pri THA glede na kontrolno skupino: Johansson et al. (100 bolnikov) ter Claeys et al. (40 bolnikov) so testni skupini s kratkotrajno intravensko infuzijo aplicirali 15 mg TXA/kg t. m. pred operacijo; Niskanen in Korkala (39 bolnikov) sta kratkotrajno intravensko infuzijo z odmerkom 10 mg TXA/kg t. m. ponovila še dvakrat na 8 ur (33).

Topikalna aplikacija TXA ima določene prednosti, npr. lažjo aplikacijo, višjo koncentracijo TXA na mestu krvavite, zmanjšanje absorpcije v sistemski obtok in posledično zmanjšanje tveganja za možne neželene učinke (39). Glede na raziskave, v katerih so TXA aplicirali lokalno, sta bila režima odmerjanja naslednja (3).

- Irigacija (izpiranje) sklepa: 1,5–3 g TXA, raztopljene v 100 mL fiziološke raztopine, se aplicira v sklep, se jo pusti 5 minut ter se jo nato izčrpa pred spustitvijo pnevmatske manšete in zaprtjem rane.
- Kontinuirana intraartikularna aplikacija: 0,25–2 g TXA se raztopi v 20, 50 ali 100 mL fiziološke raztopine ter infundira skozi dren v sklep; dren je potrebno za določen čas (30–60 minut) zapreti.

Trenutno ni na voljo dovolj dokazov, da bi določili optimalni odmerek, način aplikacije in čas odmerjanja (3).

Namen nadaljnjih raziskav je odkriti najbolj učinkovit in varen način aplikacije in režim odmerjanja TXA.

Tak režim odmerjanja bi pri THA in TKA omogočal največje zmanjšanje celotne izgube krvi v perioperativnem obdobju in deleža bolnikov, ki potrebujejo transfuzijo krvi, ne da bi se ob tem povečalo tveganje za TED ali druge resne zaplete.

### **1.4.3. Neželeni učinki**

Na splošno bolniki TXA dobro prenašajo. Neželeni učinki so redki in se običajno izražajo kot slabost, bruhanje ali diareja (29, 32, 40). Lahko pride tudi do alergičnih kožnih reakcij in motenj vida. Redek, vendar pomemben, neželeni učinek so konvulzije, ki so pogostejše pri višjih koncentracijah TXA (29, 32). Hitra intravenska bolus injekcija TXA lahko povzroči slabo počutje s hipotenzijo, zato jo je potrebno aplicirati počasi, kot intravensko infuzijo, najmanj 15 minut (2, 26, 27, 29).

Največjo skrb pri uporabi TXA povzroča teoretična možnost, da bi se povečalo perioperativno tveganje za TED (globoko vensko trombozo, pljučno embolijo, miokardni infarkt, ishemično možgansko kap) (2, 26, 27, 29). Občasno poročajo o posameznih primerih TED, vendar glede na metaanalize in klinične raziskave trenutno ni kliničnih dokazov, da bi bila TXA povezana s povečanim tveganjem za TED (2, 29). Raziskave na tem področju še potekajo.

### **1.4.4. Kontraindikacije**

Povzetek glavnih značilnosti zdravil (SmPC), ki vsebujejo TXA, navaja kontraindikacije za zdravljenje s TXA (32):

- preobčutljivost za TXA;
- akutna venska ali arterijska tromboza;
- fibrinolitična stanja po porabni koagulopatiji, razen pri bolnikih s prevladujočo aktivacijo fibrinolitičnega sistema z resno akutno krvavitvijo;
- huda okvara ledvic;
- konvulzije v anamnezi;
- uporaba intratekalne in intraventrikularne injekcije ter intracerebralna aplikacija.

### **1.4.5. Interakcije**

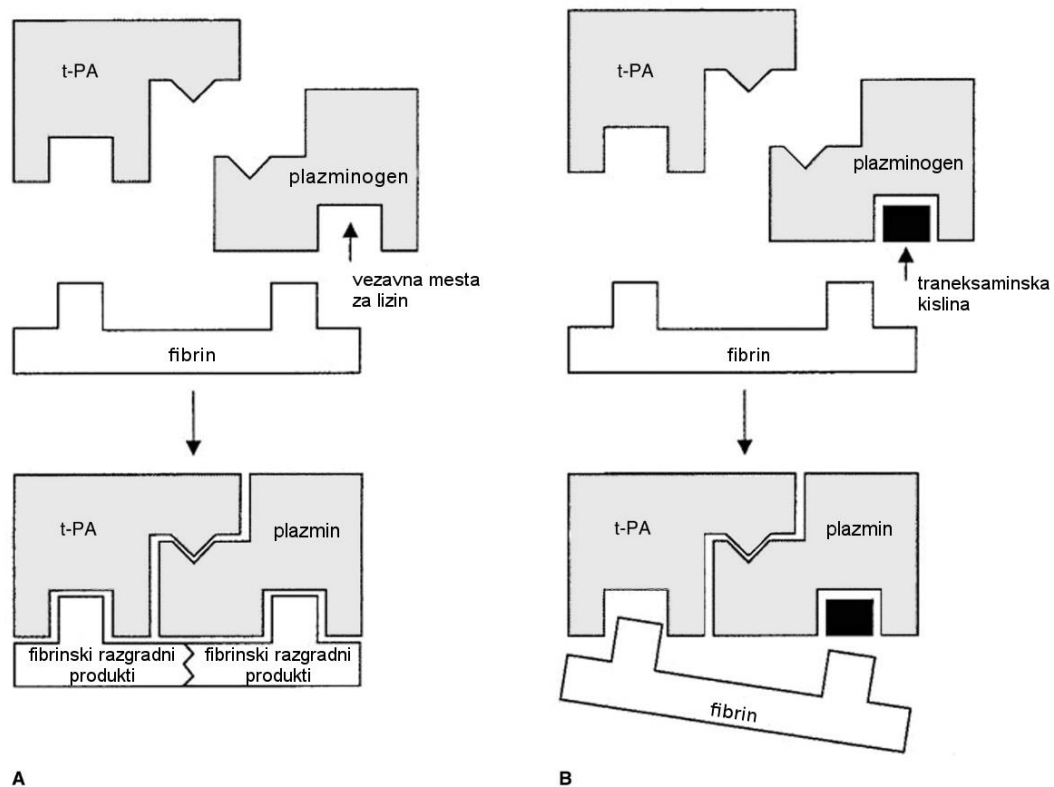
Pojav klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij je malo verjeten, saj se metabolizira zelo majhen delež aplicirane TXA. Možne pa so farmakodinamične interakcije. Tveganje za TED se lahko poveča npr. ob sočasni uporabi s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, koncentratu kompleksa faktorja IX, trombinom (30).

### 1.4.6. Farmakodinamika

TXA je sintezni analog aminokislina lizin, ki svoj antifibrinolitični učinek izraža preko tvorbe reverzibilnega kompleksa s plazminogenom (30).

Plazminogen vsebuje vezavna mesta za lizin, ki so pomembna za interakcijo ne le s sintezniimi derivati aminokislina, ampak tudi s fibrinom. Običajno se plazminogen preko vezavnih mest za lizin veže na lizinske ostanke na fibrinu in se v prisotnosti tkivnega aktivatorja plazminogena (t-PA) pretvori v aktivno obliko – plazmin, ki razgradi fibrin (slika 6, A) (30).

TXA s saturacijo vezavnih mest za lizin na plazminogenu skoraj popolnoma blokira interakcijo plazminogena in težke verige plazmina z lizinskimi ostanki na fibrinu. Ta proces zavira fibrinolizo, saj se plazmin, kljub temu da še vedno nastaja, ne more vezati na fibrin in ga razgraditi (slika 6, B) (30).



**Slika 6:** Fibrinoliza (A), antifibrinolitični mehanizem delovanja TXA (B). (Povzeto po viru 41.)

#### 1.4.7. Farmakokinetika

Po končani kratkotrajni intravenski infuziji TXA doseže najvišjo plazemsko koncentracijo, ki pada na večeksponenten način (27, 32).

Po podatkih, vezanih na *in vitro* ter na *in vivo* raziskave, je učinkovita terapevtska plazemska koncentracija TXA za inhibicijo fibrinolize po različnih poročanjih okrog 5–15 mg/L (30).

Pri terapevtskih plazemskih koncentracijah se približno 3 % TXA veže na plazemske beljakovine. Verjetno gre v celoti za vezavo na plazminogen. TXA se ne veže na serumski albumin (27, 32, 42). Začetni volumen porazdelitve je približno 9–12 litrov (32, 35, 42). TXA hitro difundira v sklepno tekočino in sinovialno ovojnico. Po intravenski aplikaciji 10 mg TXA/kg t. m. so bile pri 17 bolnikih po kirurškem posegu kolena koncentracije v sklepni tekočini podobne koncentracijam ustreznih vzorcev seruma (32, 42). Razpolovni čas TXA v sklepni tekočini je približno 3 ure (42). TXA prehaja placento; koncentracija v krvi popkovnice je podobna kot v krvnem obtoku nosečnice. TXA prehaja tudi preko hematoencefalne bariere, v prekatno vodico in v materino mleko, vendar koncentracija TXA predstavlja le del plazemske koncentracije: v cerebrospinalni tekočini 1/10, v prekatni vodici 1/10, v materinem mleku 1/100 (27, 32, 42). TXA so našli tudi v spermi, kjer zavira fibrinolitično aktivnost, vendar ne vpliva na gibanje spermijev (32, 42). Intravenski odmerek TXA 10 mg/kg t. m. ohranja terapevtsko plazemsko koncentracijo (5–10 mg/L) 3 ure (16). Raziskava pri bolnikih s THA je pokazala, da intravenska aplikacija 10 mg TXA/kg t. m. malo pred operacijo in ponovno 3 ure po operaciji ohranja terapevtsko plazemsko koncentracijo  $\geq 10$  mg/L za približno 8 ur (30).

Večinoma, v več kot 95 %, se TXA izloča v urinu kot nespremenjeno zdravilo (26, 27, 32). Glavna pot izločanja je izločanje z urinom preko glomerulne filtracije. Ledvični očistek je enak plazemskemu očistku (110–116 mL/min) (26, 27, 32). V prvi uri po intravenskem odmerjanju TXA 10 mg/kg t. m. se izloči približno 30 % odmerka, v treh urah približno 45 % odmerka in po 24 urah približno 90 % odmerka TXA (27, 32). Razpolovna doba TXA je približno 3 ure (32).

Plazemske koncentracije so povečane pri bolnikih z ledvično odpovedjo (32).

## 2. NAMEN DELA

Pri THA in TKA lahko pride do precejšnjih izgub krvi, zato nekateri bolniki potrebujejo transfuzijo krvi. Pri alogeni transfuziji krvi obstaja tveganje za številne neželene učinke; poleg tega pomembno vpliva na stroške zdravljenja, s povečano porabo krvi pa se na nacionalni ravni zmanjšujejo zaloge krvi.

S staranjem populacije narašča število ortopedskih operacij. Število artroplastik kolena in kolka se v OBV na letni ravni povečuje. Od leta 1997, ko so opravili 67 primarnih artroplastik kolena in 649 primarnih artroplastik kolka, je število operacij naraščalo; leta 2014 so opravili 804 artroplastik kolena in 992 artroplastik kolka (1).

V OBV so oktobra leta 2014 vpeljali redno uporabo TXA pri hospitaliziranih bolnikih s THA ali TKA z namenom zmanjšanja izgube krvi in potrebe po alogeni transfuziji.

V raziskavi bomo primerjali klinične izide pri bolnikih pred vpeljavo in po vpeljavi protokola na podlagi dveh primerjalnih skupin. Testno skupino predstavljajo bolniki, ki so prejeli TXA po internem protokolu, kontrolno skupino pa bolniki, pri katerih se interni protokol še ni izvajal.

Namen magistrske naloge je ugotavljanje učinkovitosti in varnosti uporabe TXA pri zmanjševanju izgube krvi in potrebe po transfuziji pri THA ali TKA. Rezultati bodo služili tudi za potrditev internega protokola oziroma bodo pripomogli k njegovi morebitni dopolnitvi.

Pričakujemo, da bodo dobljeni rezultati potrdili učinkovitost in varnost uporabe TXA pri bolnikih s THA ali TKA, to je klinično pomembno zmanjšanje izgube krvi in potrebe po transfuziji brez povečanja incidence TED.

## 3. METODE DELA

### 3.1. Potek raziskave

Raziskava je bila zastavljena kot slepa nerandomizirana kohortna raziskava za opazovalno obdobje marec 2014–marec 2015.

V raziskavo smo vključili bolnike, ki so bili v opazovalnem obdobju sprejeti v OBV na načrtovano primarno artroplastiko kolka ali kolena. Izključili smo bolnike po delni artroplastiki kolka ali kolena. Skupno smo spremljali 227 bolnikov, ki so bili razdeljeni na dve skupini.

Kot testno skupino smo med januarjem in marcem 2015 prospektivno spremljali 115 bolnikov, ki so prejeli TXA po internem protokolu; 62 je bilo sprejetih na THA in 53 na TKA.

V kontrolno skupino smo uvrstili 112 bolnikov pred uvedbo internega protokola, ki niso prejeli TXA; 58 je bilo sprejetih na THA in 54 na TKA. Podatke smo pridobili retrospektivno iz dokumentacije bolnikov.

Vsi bolniki, vključeni v raziskavo, so bili obravnavani po standardnem protokolu operativnega zdravljenja v OBV.

Pred načrtovanimi operativnimi posegi je bolnike pregledal anesteziolog, ki je ocenil njihovo splošno zdravstveno stanje – predvsem z vidika prepoznavanja in obvladovanja tveganj za zaplete v perioperativnem obdobju. Vsi bolniki so imeli na dan operativnega posega normalno krvno sliko, normalen čas strjevanja krvi, normalen nivo glukoze v krvi, normalno ledvično in jetrno funkcijo ter so bili brez laboratorijskih in kliničnih znakov sistemske okužbe. Vsa že predhodno vpeljana terapija je bila usklajena tako, da ni imela vpliva na potek operativnega posega – usklajena so bila zlasti zdravila, ki potrjeno vplivajo na koagulacijo krvi (povečujejo tveganje ali za TED ali za krvavitve) ali negativno vplivajo na celjenje kirurške rane (imunomodulirajoča zdravila, biološka zdravila). Vsi operativni posegi so bili izvedeni v subarahnoidalni anesteziji; vsi bolniki so pred uvodom v anestezijo prejeli premedikacijo z 1 mg midazolama intravensko in 0,05 mg fentanila intravensko. Vsi bolniki so prejeli perioperativno antibiotično zaščito s cefazolinom intravensko, in sicer v odmerku 2 g pri telesni masi  $\geq 80$  kg oz. 1 g pri telesni masi  $< 80$  kg, z začetkom tik po indukciji anestezije, za obdobje 24 ur z 8-urnim odmernim intervalom. Vsem bolnikom je



bila 4–8 ur po zaključenem operativnem posegu vpeljana rutinska antitrombotična zaščita s subkutanim nizkomolekularnim heparinom, ki so ga prejeli v 24-urnih odmernih intervalih vse do 35. pooperativnega dne; odmerki so bili prilagojeni telesni masi bolnika ter usklajeni z njegovim zdravstvenim stanjem. Vsi bolniki so prejeli standardiziran izbor analgetikov, prilagojen jakosti bolečine posameznega bolnika.

Bolniki v testni skupini so prejeli TXA po protokolu uporabe TXA: 10–15 mg TXA/kg t. m. oz. največ 1 g TXA kot kratkotrajno intravensko infuzijo v 100 mL fiziološke raztopine, ki teče 15–20 minut. Začetni odmerek se aplicira 10–15 minut pred incizijo, drugi odmerek pa 3–6 ur po prvi aplikaciji.

Odmerek TXA se za posameznega bolnika prilagodi glede na telesno maso (Preglednica II) ter glede na koncentracijo serumskega kreatinina (Preglednica III).

**Preglednica II:** Odmerjanje TXA

Telesna masa	Odmerek TXA
<b>45–50 kg</b>	<b>500 mg</b> (1 amp = 5 mL)
<b>51–75 kg</b>	<b>750 mg</b> (1 ½ amp = 7,5 mL)
<b>76–100 kg</b>	<b>1000 mg</b> (2 amp = 10 mL)

**Preglednica III:** Odmerjanje TXA pri ledvični okvari

Serumski kreatinin (µmol/L)	Zmanjšanje odmerka
<b>140–250</b>	<b>za 25 %</b>
<b>251–500</b>	<b>za 50 %</b>
<b>≥ 501</b>	<b>za 75 % oz. 100 %</b>

Bolnik ni prejel TXA v naslednjih primerih:

- starost < 18 let;
- preobčutljivost na TXA;
- aktivna venska ali arterijska tromboza;
- subarahnoidalna krvavitev;
- konvulzije v preteklosti;
- motnje barvnega vida;
- jetrna ciroza stopnje B in C po Child Pugh klasifikaciji;
- pri predhodno znanih spontanah krvavitvah ali prirojenih/pridobljenih motnjah hemostaze (npr. diseminirana intravaskularna koagulacija, subarahnoidalna krvavitev);
- TED v zadnjih 12 mesecih;
- maligna obolenja v anamnezi in kemoterapija v zadnjih 12 mesecih.

### **3.2. Zbiranje podatkov**

Bolnike testne skupine smo spremljali prospektivno. Podatke smo dobili iz njihove medicinske dokumentacije na oddelku – z Operacijskega lista, z Lista pooperativne nege in z Lista terapije. Laboratorijske izvide smo spremljali v bolnišničnem informacijskem sistemu Birpis. Beležili smo podatke od dneva operacije (0. pooperativni dan) do odpusta iz bolnišnice.

Bolnike kontrolne skupine smo spremljali retrospektivno. Podatke smo dobili iz njihove medicinske dokumentacije, ki so jo hranili v arhivu – z Operacijskega lista, z Lista pooperativne nege, z Lista terapije, iz laboratorijskih izvidov in iz odpustnice. Podatke smo beležili od dneva operacije (0. pooperativni dan) do odpusta iz bolnišnice.

Pri vseh bolnikih, vključenih v raziskavo, smo beležili naslednje podatke:

- starost, spol, telesna masa in višina bolnika;
- datum sprejema bolnika, datum operacije in datum odpusta bolnika;
- vrsta operacije, trajanje operacije;
- celotni volumen izgube krvi med operativnim posegom (intraoperativno);
- celotni volumen izgube krvi po drenih v pooperativnem obdobju;
- vrsta transfuzije, število enot in volumen transfundirane krvi;
- koncentracija Hb pred operacijo
- koncentracija Hb po operaciji – na dan operacije (0. pooperativni dan) ter 1. in 2. pooperativni dan;
- podaljšano izločanje iz operativne rane > 5 dni;
- prisotnost hematoma > 5 dni;
- število TED (globoka venska tromboza, pljučna embolija, miokardni infarkt, ishemična možganska kap).

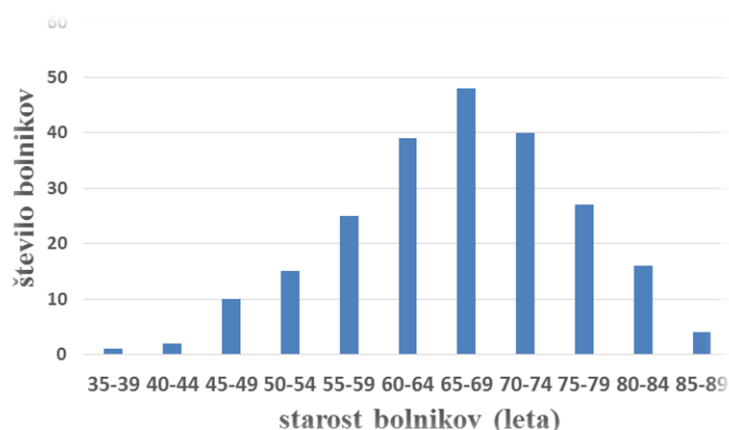
### **3.3. Analiza podatkov**

Zbrane podatke smo predstavili in statistično analizirali s pomočjo programov Microsoft Office Excel 2013 in SPSS 20.0.

Pri statistični analizi smo uporabili parametrično (t-test) in neparametrično ( $\chi^2$ -test, Fisherjev natančni test) analizo podatkov. Privzeli smo, da je statistično pomembna razlika pri tistih parametrih, kjer je p-vrednost manjša od stopnje značilnosti  $\alpha$  ( $p < 0,05$ ).

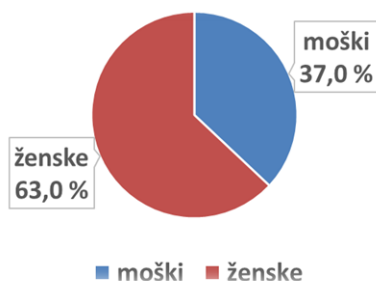
## 4. REZULTATI

V raziskavo smo vključili 227 bolnikov; 115 bolnikov v testno skupino (50,7 % vseh vključenih bolnikov) in 112 bolnikov v kontrolno skupino (49,3 % vseh vključenih bolnikov). Bolniki, vključeni v raziskavo, so bili stari od 36 do 88 let, v povprečju 66,3 let. Grafikon 1 prikazuje porazdelitev bolnikov glede na starost.



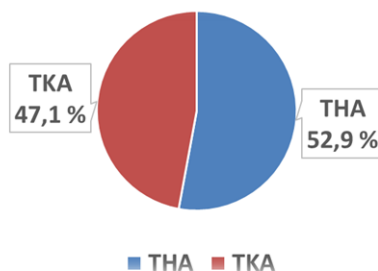
**Grafikon 1:** Porazdelitev bolnikov glede na starost

Med bolniki, vključenimi v raziskavo, je bilo 84 (37,0 %) moških in 143 (63,0 %) žensk (Grafikon 2).



**Grafikon 2:** Spol bolnikov, vključenih v raziskavo

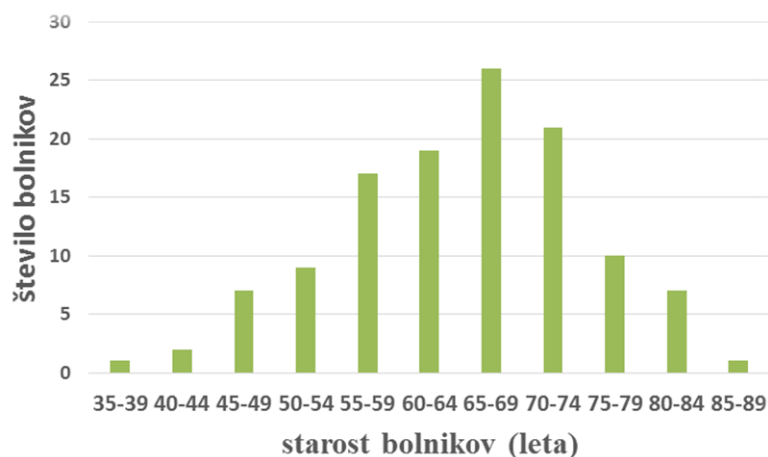
Pri 120 bolnikih (52,9 %) so izvedli THA, pri 107 bolnikih (47,1 %) pa TKA (Grafikon 3).



**Grafikon 3:** Vrsta operacije pri bolnikih, vključenih v raziskavo

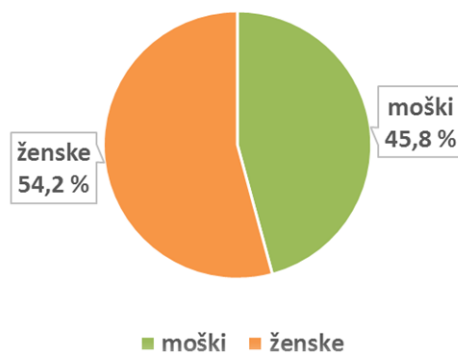
V raziskavo je bilo vključenih 120 bolnikov, ki so bili sprejeti na načrtovano THA; to predstavlja 52,9 % vseh bolnikov, vključenih v raziskavo. 62 bolnikov (51,7 %) je bilo vključenih v testno skupino, 58 bolnikov (48,3 %) pa v kontrolno skupino.

Bolniki s THA, vključeni v raziskavo, so bili stari od 36 do 88 let, v povprečju 64,6 let. Grafikon 4 prikazuje porazdelitev bolnikov s THA glede na starost.



**Grafikon 4:** Porazdelitev bolnikov s THA glede na starost

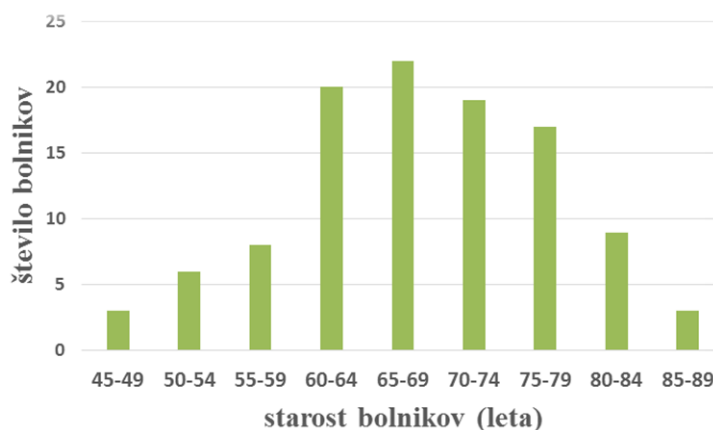
Med bolniki s THA, vključenimi v raziskavo, je bilo 55 (45,8 %) moških in 65 (54,2 %) žensk (Grafikon 5).



**Grafikon 5:** Spol bolnikov s THA

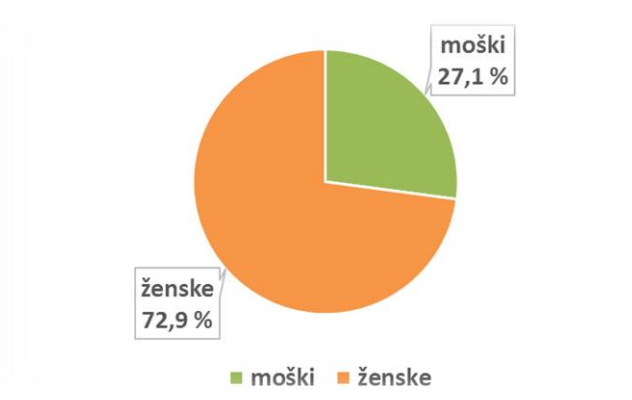
V raziskavo je bilo vključenih 107 bolnikov, ki so bili sprejeti na načrtovano TKA; to predstavlja 47,1 % vseh bolnikov, vključenih v raziskavo. 53 bolnikov (49,5 %) je bilo vključenih v testno skupino, 54 bolnikov (50,5 %) pa v kontrolno skupino.

Bolniki s TKA, vključeni v raziskavo, so bili stari od 47 do 87 let, v povprečju 68,2 let. Grafikon 6 prikazuje porazdelitev bolnikov s TKA glede na starost.



**Grafikon 6:** Porazdelitev bolnikov s TKA glede na starost

Med bolniki s TKA, vključenimi v raziskavo, je bilo 29 (27,1 %) moških in 78 (72,9 %) žensk (Grafikon 7).



**Grafikon 7:** Spol bolnikov s TKA

Testno in kontrolno skupino bolnikov, vključenih v raziskavo, smo primerjali glede na vrsto operacije, starost, spol, indeks telesne mase (ITM), maso bolnikov, koncentracijo Hb pred operacijo in trajanje operacije.

Glede na rezultate lahko sklepamo, da sta skupini statistično primerljivi (Preglednica IV).

**Preglednica IV:** Podatki o bolnikih, vključenih v raziskavo, in o operaciji

	Testna skupina (n = 115)	Kontrolna skupina (n = 112)	P-vrednost	Statistični test
<b>Vrsta operacije</b>			0,748	$\chi^2$ -test
št. THA/št. TKA	62/53	58/54		
[% THA/% TKA]	[53,9 %/46,1 %]	[51,8 %/48,2 %]		
<b>Starost (leta)</b>	65,7 ± 9,5	66,9 ± 10,1	0,384	t-test
[razpon]	[36–88]	[42–87]		
<b>Spol</b>			0,879	$\chi^2$ -test
št. M/ št. Ž	42/73	42/70		
[% M/% Ž]	[36,5 %/63,5 %]	[37,5 %/62,5 %]		
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,6 ± 4,7	31,3 ± 5,5	0,361	t-test
<b>Masa (kg)</b>	84,5 ± 14,3	86,5 ± 17,8	0,263	t-test
<b>Predop. konc. Hb (g/L)</b>	141,1 ± 11,3	140,3 ± 13,6	0,604	t-test
<b>Trajanje operacije (min)</b>	68,7 ± 17,6	67,8 ± 14,8	0,677	t-test

Vrednosti so prikazane kot povprečje ± standardna deviacija (SD), razen če je označeno drugače.

Testno in kontrolno skupino bolnikov s THA smo primerjali glede na starost, spol, ITM, maso bolnikov, koncentracijo Hb pred operacijo in trajanje operacije.

Glede na rezultate lahko sklepamo, da sta skupini statistično primerljivi (Preglednica V).

**Preglednica V:** Podatki o bolnikih s THA in o operaciji

	Testna skupina (n = 62)	Kontrolna skupina (n = 58)	P-vrednost	Statistični test
<b>Starost (leta)</b>	63,4 ± 10,1	65,9 ± 9,8	0,175	t-test
[razpon]	[36–88]	[42–84]		
<b>Spol</b>			0,879	$\chi^2$ -test
št. M/ št. Ž	28/34	27/31		
[% M/% Ž]	45,2 %/54,8 %	46,6 %/53,4 %		
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,8 ± 4,7	29,7 ± 4,7	0,846	t-test
<b>Masa (kg)</b>	83,7 ± 14,6	84,3 ± 17,1	0,828	t-test
<b>Predop. konc. Hb (g/L)</b>	142,6 ± 10,9	142,0 ± 15,3	0,823	t-test
<b>Trajanje operacije (min)</b>	63,2 ± 12,8	63,4 ± 14,1	0,930	t-test

Vrednosti so prikazane kot povprečje ± SD, razen če je označeno drugače.

Testno in kontrolno skupino bolnikov s TKA smo primerjali glede na starost, spol, ITM, maso bolnikov, koncentracijo Hb pred operacijo in trajanje operacije.

Glede na rezultate lahko sklepamo, da sta skupini statistično primerljivi (Preglednica VI).

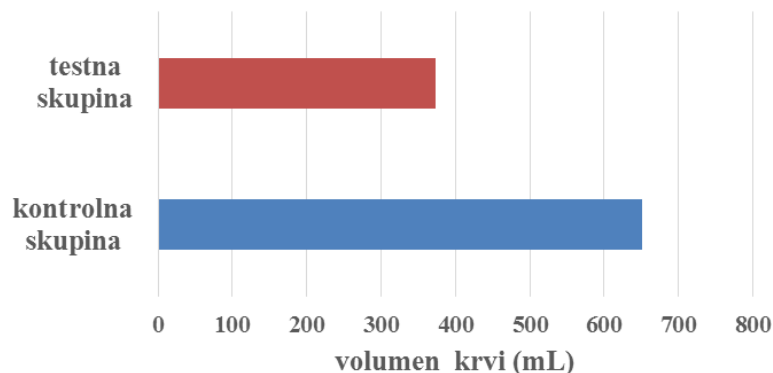
**Preglednica VI:** Podatki o bolnikih s TKA in o operaciji

	<b>Testna skupina</b> (n = 53)	<b>Kontrolna skupina</b> (n = 54)	<b>P-vrednost</b>	<b>Statistični test</b>
<b>Starost (leta)</b> [razpon]	68,5 ± 8,1 [50–85]	68,0 ± 10,5 [47–87]	0,770	t-test
<b>Spol</b> št. M/ št. Ž [% M/% Ž]	14/39 [26,5 %/73,5 %]	15/39 [27,8 %/72,2 %]	0,874	χ <sup>2</sup> -test
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	31,6 ± 4,6	33,0 ± 5,7	0,168	t-test
<b>Masa (kg)</b>	85,6 ± 13,9	89,8 ± 18,2	0,181	t-test
<b>Predop. konc. Hb (g/L)</b>	139,5 ± 11,5	138,4 ± 11,5	0,633	t-test
<b>Trajanje operacije (min)</b>	75,3 ± 20,0	72,7 ± 14,1	0,432	t-test

Vrednosti so prikazane kot povprečje ± SD, razen če je označeno drugače.

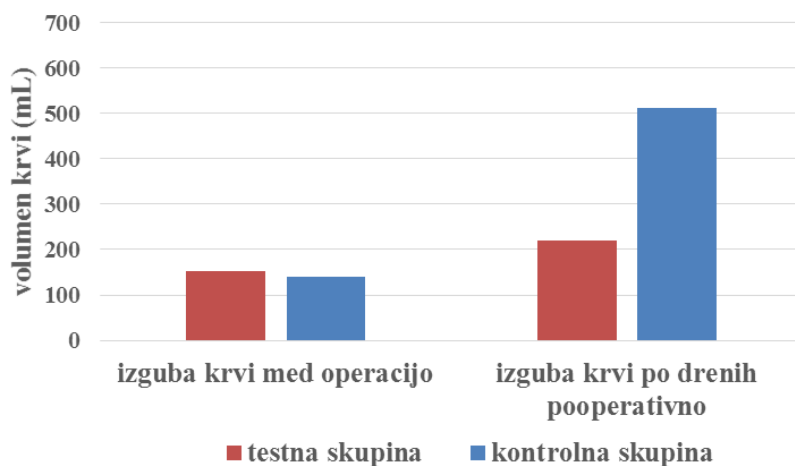
## 4.1. Vpliv TXA na zmanjšanje izgube krvi

S pomočjo t-testa za neodvisne vzorce smo primerjali testno in kontrolno skupino bolnikov, vključenih v raziskavo, glede na izgubo krvi v perioperativnem obdobju. V povprečju je testna skupina izgubila manj krvi ( $373 \pm 294$  mL) kot kontrolna skupina ( $651 \pm 407$  mL); razlika je bila statistično značilna ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 8).



**Grafikon 8:** Povprečna izguba krvi v perioperativnem obdobju glede na skupino

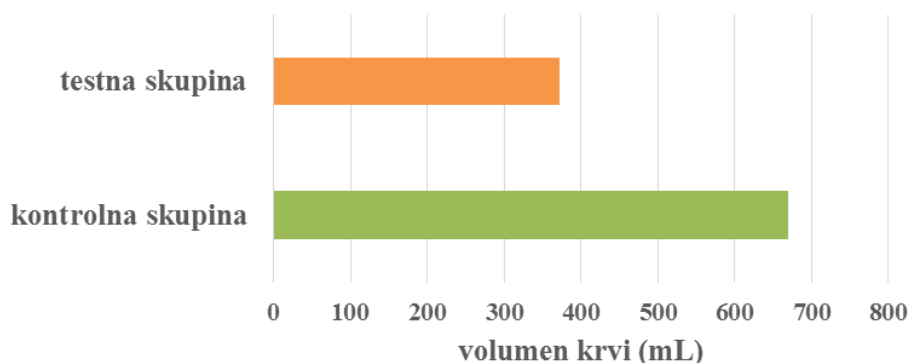
Povprečna izguba krvi med operacijo se med testno ( $154 \pm 207$  mL) in kontrolno skupino ( $139 \pm 175$  mL) ni statistično značilno razlikovala ( $p = 0,565$ ) (Grafikon 9). Povprečna pooperativna izguba krvi po drenih je bila v testni skupini ( $220 \pm 266$  mL) statistično značilno manjša kot v kontrolni skupini ( $512 \pm 394$  mL), ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 9).



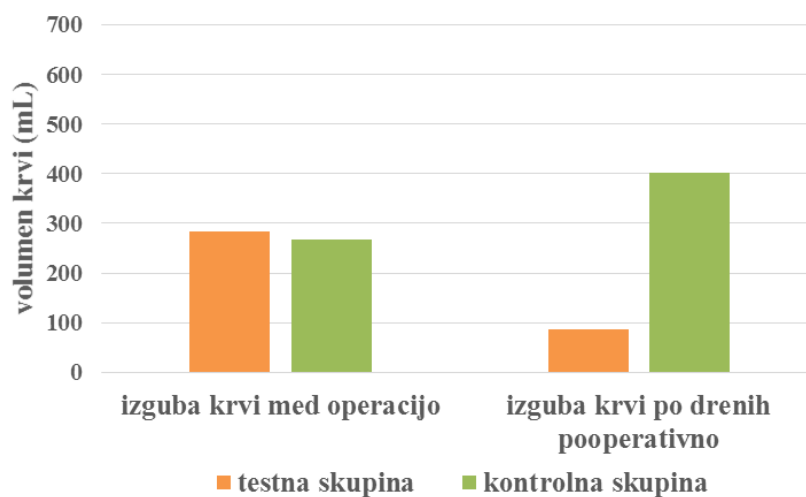
**Grafikon 9:** Povprečna izguba krvi med operacijo ter po njej glede na skupino



S pomočjo t-testa za neodvisne vzorce smo primerjali testno in kontrolno skupino bolnikov s THA glede na izgubo krvi v perioperativnem obdobju. V povprečju je testna skupina izgubila manj krvi ( $372 \pm 313$  mL) kot kontrolna skupina ( $671 \pm 430$  mL); razlika je bila statistično značilna ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 10).

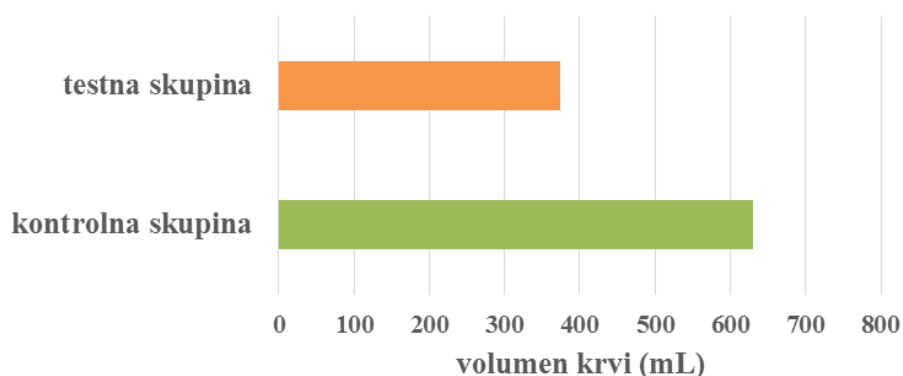


**Grafikon 10:** Povprečna izguba krvi v perioperativnem obdobju glede na skupino (bolniki s THA)  
Povprečna izguba krvi med operacijo se med testno skupino ( $285 \pm 204$  mL) in kontrolno skupino ( $268 \pm 156$  mL) ni statistično značilno razlikovala ( $p = 0,620$ ) (Grafikon 11). V pooperativnem obdobju je bila povprečna izguba krvi po drenih v testni skupini ( $87 \pm 177$  mL) statistično značilno manjša kot v kontrolni skupini ( $402 \pm 374$  mL), ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 11).

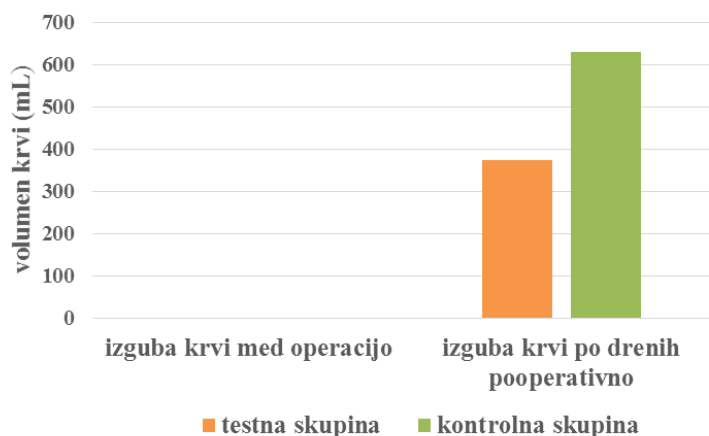


**Grafikon 11:** Povprečna izguba krvi med operacijo ter po njej glede na skupino (bolniki s THA)

S pomočjo t-testa za neodvisne vzorce smo primerjali testno in kontrolno skupino bolnikov s TKA glede na izgubo krvi v perioperativnem obdobju. V povprečju je testna skupina izgubila manj krvi ( $375 \pm 271$  mL) kot kontrolna skupina ( $631 \pm 383$  mL); razlika je bila statistično značilna ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 12).



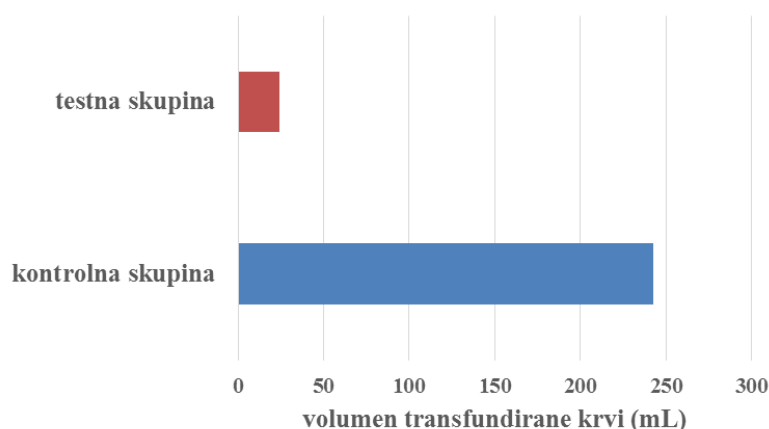
**Grafikon 12:** Povprečna izguba krvi v perioperativnem obdobju glede na skupino (bolniki s TKA)  
Povprečna izguba krvi med operacijo je bila v obeh skupinah zanemarljiva (Grafikon 13). Tako je bila povprečna izguba krvi v perioperativnem obdobju enaka povprečni izgubi krvi po drenih v pooperativnem obdobju (Grafikon 13).



**Grafikon 13:** Povprečna izguba krvi med operacijo ter po njej glede na skupino (bolniki s TKA)

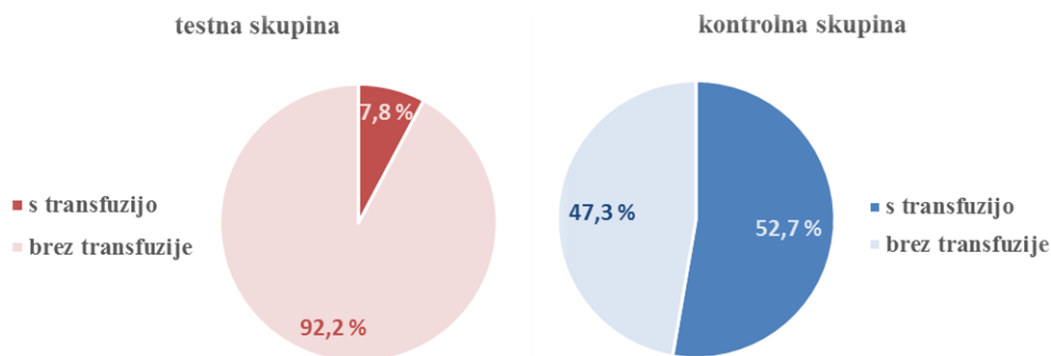
## 4.2. Vpliv TXA na zmanjšanje potrebe po transfuziji

S pomočjo t-testa za neodvisne vzorce smo primerjali testno in kontrolno skupino bolnikov, vključenih v raziskavo, glede na potrebo po transfuziji. V povprečju je testna skupina prejela manjši volumen oz. manj enot transfundirane krvi ( $24 \pm 84$  mL) oz. ( $0,1 \pm 0,3$ ) kot kontrolna skupina ( $243 \pm 277$  mL) oz. ( $0,8 \pm 0,9$ ); razlika je bila statistično značilna ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 14). V testni skupini so bolniki, ki so prejeli transfuzijo, prejeli 1 enoto transfundirane krvi, v kontrolni skupini pa so bolniki, ki so prejeli transfuzijo, prejeli 1–4 enote transfundirane krvi.



**Grafikon 14:** Povprečna potreba po transfuziji glede na skupino

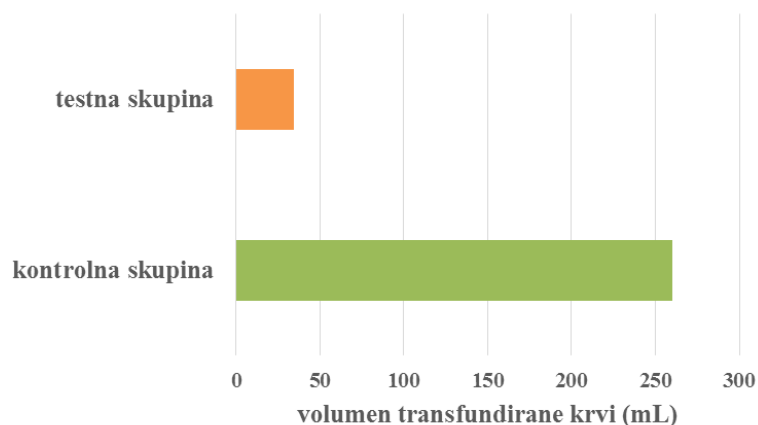
V testni skupini je prejelo transfuzijo 7,8 % bolnikov, v kontrolni skupini pa 52,7 % bolnikov (Grafikon 15).



**Grafikon 15:** Delež bolnikov, ki so prejeli transfuzijo, glede na skupino

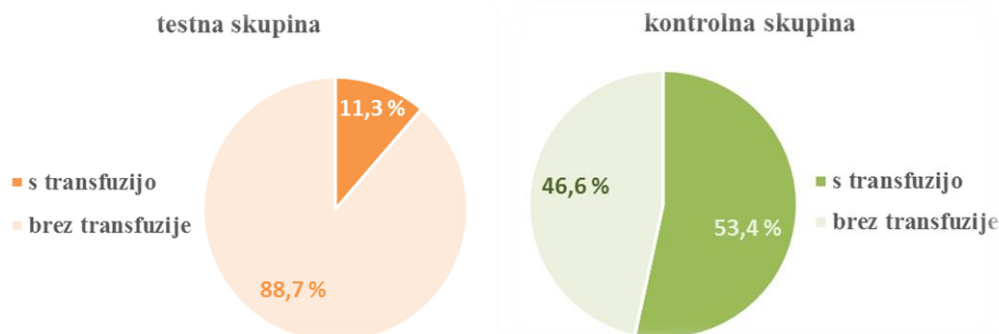
Transfuzija, ki so jo prejeli bolniki, je bila alogena (koncentrirani eritrociti) ali avtologna (predoperativna avtotransfuzija ali pooperativna avtotransfuzija). Nekateri bolniki so prejeli kombinacijo dveh različnih vrst transfuzij. Pri testni skupini avtotransfuzija ni bila izvedena. Pri kontrolni skupini je bila glede na število enot transfundirane krvi v 60,7 % izvedena alogena transfuzija, v 6,0 % predoperativna avtotransfuzija in v 33,3 % pooperativna avtotransfuzija.

S pomočjo t-testa za neodvisne vzorce smo primerjali testno in kontrolno skupino bolnikov s THA glede na potrebo po transfuziji. V povprečju je testna skupina prejela manjši volumen oz. manj enot transfundirane krvi ( $34 \pm 98$  mL) oz. ( $0,1 \pm 0,3$ ) kot kontrolna skupina ( $260 \pm 291$  mL) oz. ( $0,8 \pm 0,8$ ); razlika je bila statistično značilna ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 16). V testni skupini so bolniki, ki so prejeli transfuzijo, prejeli 1 enoto transfundirane krvi, v kontrolni skupini pa so bolniki, ki so prejeli transfuzijo, prejeli 1–3 enote transfundirane krvi.



**Grafikon 16:** Povprečna potreba po transfuziji glede na skupino (bolniki s THA)

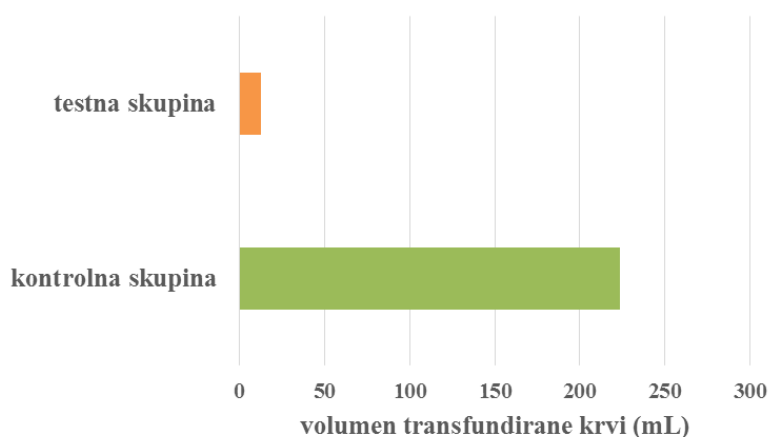
V testni skupini je prejelo transfuzijo 11,3 % bolnikov, v kontrolni skupini pa 53,4 % bolnikov (Grafikon 17).



**Grafikon 17:** Delež bolnikov, ki so prejeli transfuzijo, glede na skupino (bolniki s THA)

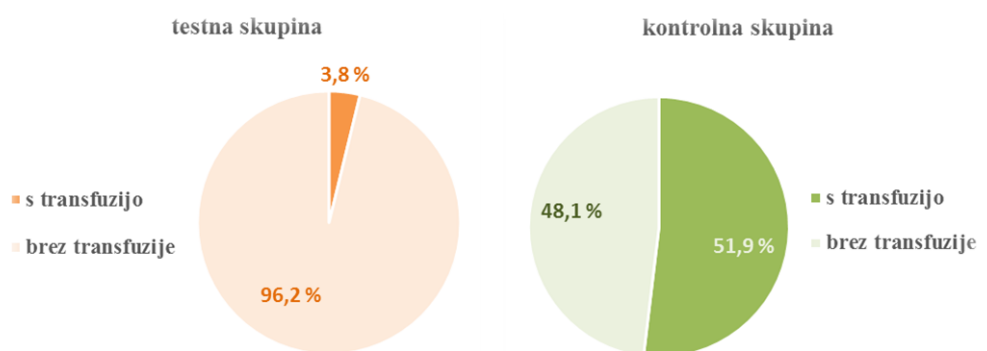
Transfuzija, ki so jo prejeli bolniki, je bila alogena (koncentrirani eritrociti) ali avtologna (predoperativna avtotransfuzija ali pooperativna avtotransfuzija). Nekateri bolniki so prejeli kombinacijo dveh različnih vrst transfuzij. Pri testni skupini avtotransfuzija ni bila izvedena. Pri kontrolni skupini je bila glede na število enot transfundirane krvi v 70,4 % izvedena alogena transfuzija, v 11,4 % predoperativna avtotransfuzija in v 18,2 % pooperativna avtotransfuzija.

S pomočjo t-testa za neodvisne vzorce smo primerjali testno in kontrolno skupino bolnikov s TKA glede na potrebo po transfuziji. V povprečju je testna skupina prejela manjši volumen oz. manj enot transfundirane krvi ( $13 \pm 64$  mL oz.  $(0,0 \pm 0,2)$ ) kot kontrolna skupina ( $223 \pm 264$  mL) oz.  $(0,7 \pm 0,9)$ ; razlika je bila statistično značilna ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 18). V testni skupini so bolniki, ki so prejeli transfuzijo, prejeli 1 enoto transfundirane krvi, v kontrolni skupini pa so bolniki, ki so prejeli transfuzijo, prejeli 1–4 enote transfundirane krvi.



**Grafikon 18:** Povprečna potreba po transfuziji glede na skupino (bolniki s TKA)

V testni skupini je prejelo transfuzijo 3,8 % bolnikov, v kontrolni skupini pa 51,9 % bolnikov (Grafikon 19).

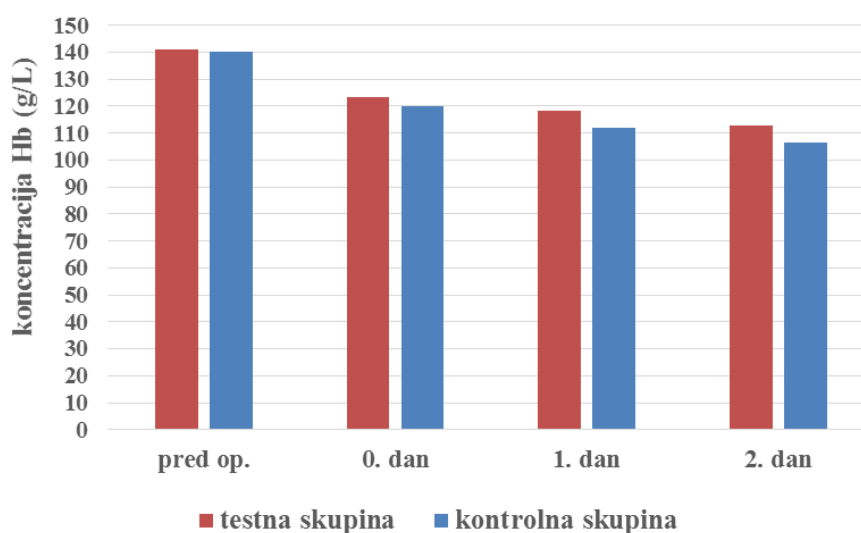


**Grafikon 19:** Delež bolnikov, ki so prejeli transfuzijo, glede na skupino (bolniki s TKA)

Transfuzija, ki so jo prejeli bolniki, je bila alogena (koncentrirani eritrociti) ali avtologna (pooperativna avtotransfuzija). Nekateri bolniki so prejeli obe vrsti transfuzij. Pri testni skupini avtotransfuzija ni bila izvedena. Pri kontrolni skupini je bila glede na število enot transfundirane krvi v 50 % izvedena alogena transfuzija in v 50 % pooperativna avtotransfuzija.

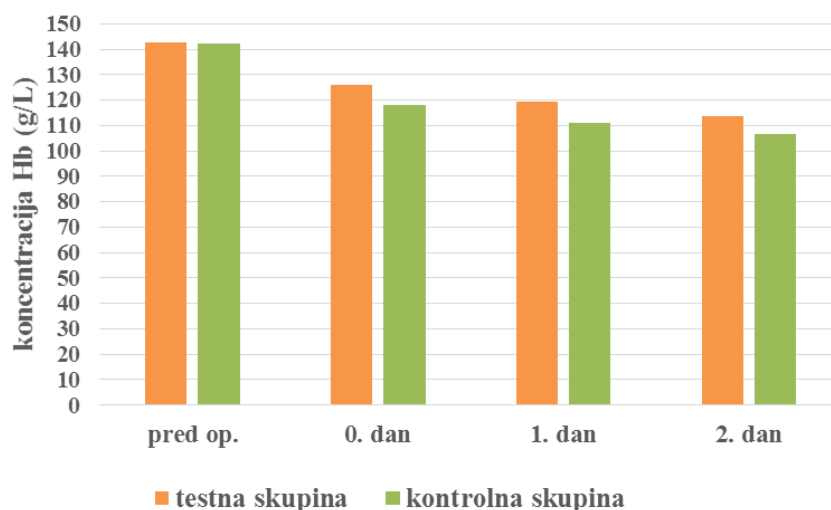
### 4.3. Vpliv TXA na pooperativno koncentracijo Hb

S pomočjo t-testa za neodvisne vzorce smo primerjali testno in kontrolno skupino bolnikov, vključenih v raziskavo, glede na koncentracijo Hb po operaciji – na dan operacije (0. pooperativni dan) ter 1. in 2. pooperativni dan (Grafikon 20). V povprečju je bila koncentracija Hb na dan operacije (0. pooperativni dan) v testni skupini višja ( $124,5 \pm 12,7$  g/L) kot pri kontrolni skupini ( $120,0 \pm 15,9$  g/L), vendar razlika ni bila statistično značilna ( $p = 0,18$ ). 1. pooperativni dan je bila povprečna koncentracija Hb v testni skupini statistično značilno višja ( $118,2 \pm 12,1$  g/L) kot v kontrolni skupini ( $111,9 \pm 12,8$  g/L), ( $p < 0,001$ ). Tudi 2. pooperativni dan je bila povprečna koncentracija Hb v testni skupini statistično značilno višja ( $113,0 \pm 13,1$  g/L) kot v kontrolni skupini ( $106,5 \pm 11,0$  g/L), ( $p < 0,001$ ).



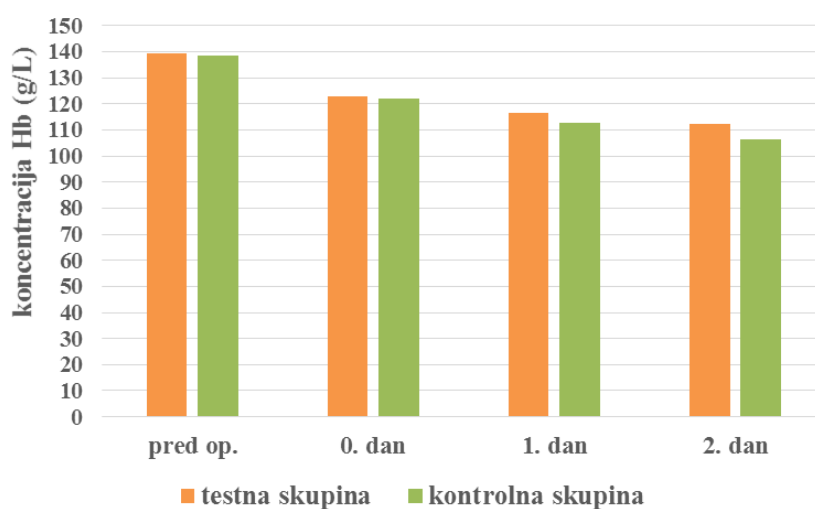
**Grafikon 20:** Predoperativna in pooperativna koncentracija Hb glede na skupino

S pomočjo t-testa za neodvisne vzorce smo primerjali testno in kontrolno skupino bolnikov s THA glede na koncentracijo Hb po operaciji – na dan operacije (0. pooperativni dan) ter 1. in 2. pooperativni dan (Grafikon 21). V povprečju je bila koncentracija Hb 0. pooperativni dan v testni skupini višja ( $126,1 \pm 12,4$  g/L) kot pri kontrolni skupini ( $118,1 \pm 17,1$  g/L); razlika je bila statistično značilna ( $p = 0,005$ ). 1. pooperativni dan je bila povprečna koncentracija Hb v testni skupini statistično značilno višja ( $119,5 \pm 12,1$  g/L) kot v kontrolni skupini ( $111,2 \pm 13,8$  g/L), ( $p = 0,001$ ). Tudi 2. pooperativni dan je bila povprečna koncentracija Hb v testni skupini statistično značilno višja ( $113,7 \pm 12,2$  g/L) kot v kontrolni skupini ( $106,4 \pm 11,7$  g/L), ( $p = 0,003$ ).



**Grafikon 21:** Predoperativna in pooperativna koncentracija Hb glede na skupino (bolniki s THA)

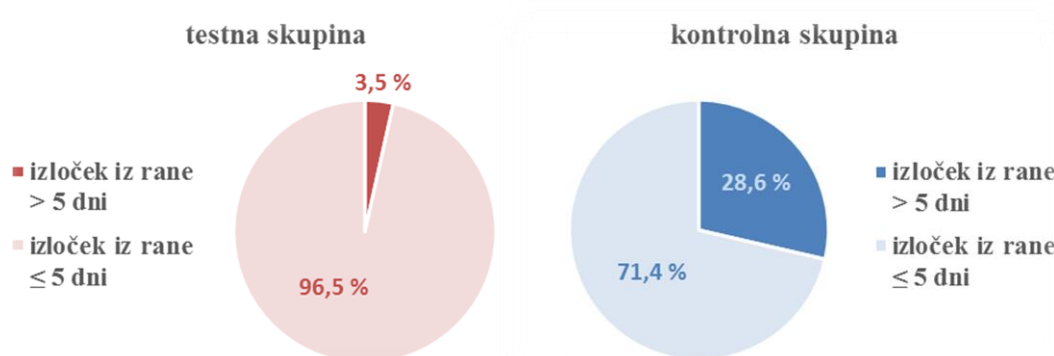
S pomočjo t-testa za neodvisne vzorce smo primerjali kontrolno in testno skupino bolnikov s TKA glede na koncentracijo Hb po operaciji – na dan operacije (0. pooperativni dan) ter 1. in 2. pooperativni dan (Grafikon 22). Ugotovili smo, da se povprečni koncentracij Hb na dan operacije (0. pooperativni dan) testne skupine ( $122,8 \pm 12,9$  g/L) in kontrolne skupine ( $122,0 \pm 14,1$  g/L) statistično značilno ne razlikujeta ( $p = 0,769$ ). Prav tako se povprečni koncentracij Hb 1. pooperativni dan testne skupine ( $116,7 \pm 12,0$  g/L) in kontrolne skupine ( $112,7 \pm 11,6$  g/L) statistično značilno ne razlikujeta ( $p = 0,080$ ). V povprečju je bila koncentracija Hb 2. pooperativni dan v testni skupini višja ( $112,1 \pm 14,0$  g/L) kot pri kontrolni skupini ( $106,5 \pm 10,5$  g/L); razlika je bila statistično značilna ( $p = 0,028$ ).



**Grafikon 22:** Predoperativna in pooperativna koncentracija Hb glede na skupino (bolniki s TKA)

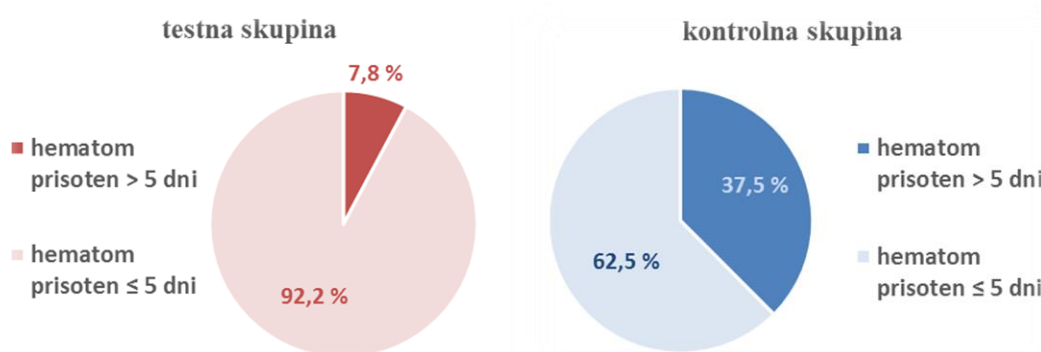
#### 4.4. Vpliv TXA na izločanje iz operativne rane in na prisotnost hematoma

V testni skupini je bil delež v raziskavo vključenih bolnikov, pri katerih je bil izloček iz operativne rane prisoten več kot 5 dni, manjši (3,5 %) kot v kontrolni skupini (28,6 %). S pomočjo  $\chi^2$ -testa smo s primerjanjem deležev bolnikov ugotovili statistično značilno razliko med testno in kontrolno skupino ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 23).



**Grafikon 23:** Izločanje iz operativne rane glede na skupino

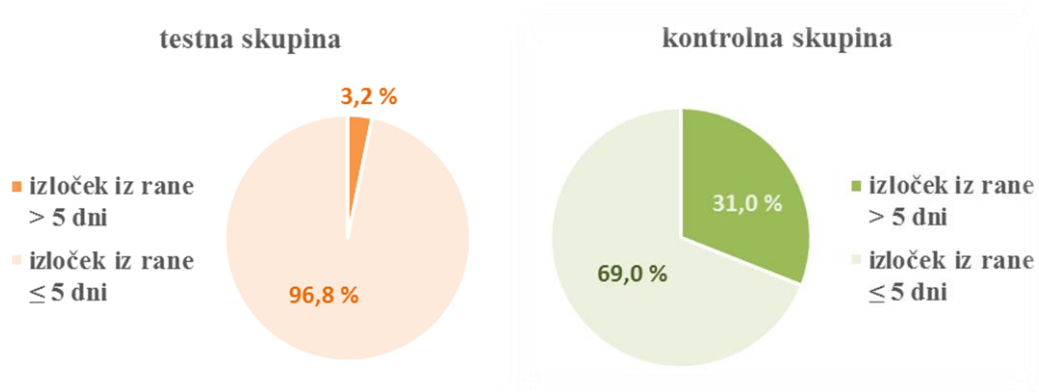
V testni skupini je bil delež v raziskavo vključenih bolnikov, pri katerih je bil hematoma prisoten več kot 5 dni, manjši (7,8 %) kot v kontrolni skupini (37,5 %). S pomočjo  $\chi^2$ -testa smo s primerjanjem deležev bolnikov ugotovili statistično značilno razliko med testno in kontrolno skupino ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 24).



**Grafikon 24:** Prisotnost hematoma glede na skupino

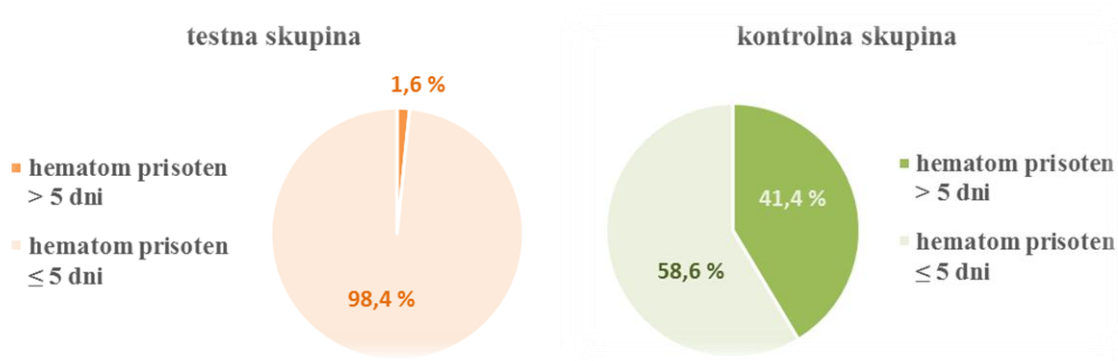


V testni skupini je bil delež bolnikov s THA, pri katerih je bil izloček iz operativne rane prisoten več kot 5 dni, manjši (3,2 %) kot v kontrolni skupini (31,0 %) (Grafikon 25). S pomočjo  $\chi^2$ -testa smo s primerjanjem deležev bolnikov ugotovili statistično značilno razliko med testno in kontrolno skupino ( $p < 0,001$ ).



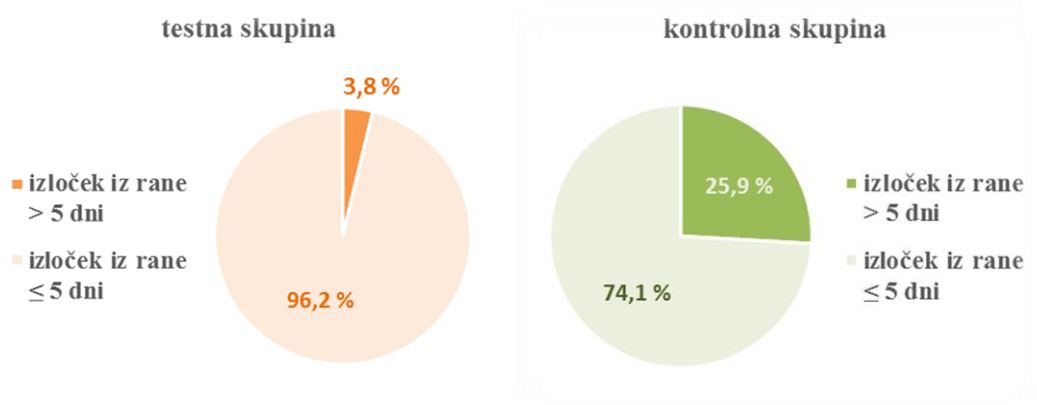
**Grafikon 25:** Izločanje iz operativne rane glede na skupino (bolniki s THA)

V testni skupini je bil delež bolnikov s THA, pri katerih je bil hematoma prisoten več kot 5 dni, manjši (1,6 %) kot v kontrolni skupini (41,4 %) (Grafikon 26). S pomočjo  $\chi^2$ -testa smo s primerjanjem deležev bolnikov ugotovili statistično značilno razliko med testno in kontrolno skupino ( $p < 0,001$ ).



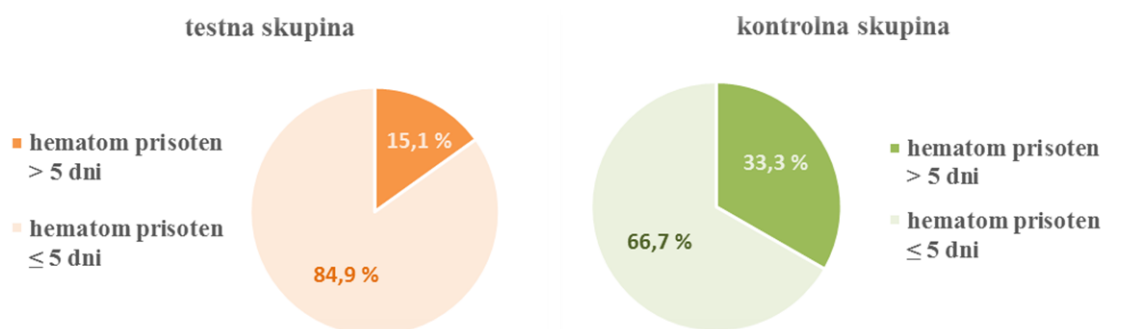
**Grafikon 26:** Prisotnost hematoma glede na skupino (bolniki s THA)

V testni skupini je bil delež bolnikov s TKA, pri katerih je bil izloček iz operativne rane prisoten več kot 5 dni, manjši (3,8 %) kot v kontrolni skupini (25,9 %) (Grafikon 27). S pomočjo  $\chi^2$ -testa smo s primerjanjem deležev bolnikov ugotovili statistično značilno razliko med testno in kontrolno skupino ( $p = 0,001$ ).



**Grafikon 27:** Izločanje iz operativne rane glede na skupino (bolniki s TKA)

V testni skupini je bil delež bolnikov s TKA, pri katerih je bil hematoma prisoten več kot 5 dni, manjši (15,1 %) kot v kontrolni skupini (33,3 %) (Grafikon 28). S pomočjo  $\chi^2$ -testa smo s primerjanjem deležev bolnikov ugotovili statistično značilno razliko med testno in kontrolno skupino ( $p = 0,028$ ).



**Grafikon 28:** Prisotnost hematoma glede na skupino (bolniki s TKA)

## **4.5. Vpliv TXA na TED**

V kontrolni skupini je prišlo do TED (pljučne embolije) pri enem bolniku, vključenem v raziskavo. V testni skupini je pri dveh bolnikih prišlo do TED (pri enem do pljučne embolije ter pri enem do ishemične možganske kapi). Analiza podatkov s Fisherjevim natančnim testom ni pokazala statistično značilne razlike v pojavu TED med testno in kontrolno skupino ( $p \approx 1$ ). Nihče od bolnikov, vključenih v raziskavo, ni umrl.

Do TED je prišlo le pri bolnikih s THA. Analiza podatkov s Fisherjevim natančnim testom pri bolnikih s THA ni pokazala statistično značilne razlike v pojavu TED med testno in kontrolno skupino ( $p \approx 1$ ).

Pri bolnikih s TKA TED nismo zabeležili ne v kontrolni ne v testni skupini.

## **4.6. Vpliv TXA na dobo hospitalizacije**

S pomočjo t-testa za neodvisne vzorce smo primerjali testno in kontrolno skupino bolnikov, vključenih v raziskavo, glede na dobo hospitalizacije. V povprečju je bila doba hospitalizacije v testni skupini krajša ( $9,8 \pm 2,6$  dni) kot v kontrolni skupini ( $10,8 \pm 2,3$  dni); razlika je bila statistično značilna ( $p = 0,001$ ).

S pomočjo t-testa za neodvisne vzorce smo primerjali kontrolno in testno skupino bolnikov s THA glede na dobo hospitalizacije. V povprečju je bila doba hospitalizacije v testni skupini krajša ( $9,4 \pm 2,8$  dni) kot v kontrolni skupini ( $10,3 \pm 2,1$  dni); vendar razlika ni bila statistično značilna ( $p = 0,054$ ).

S pomočjo t-testa za neodvisne vzorce smo primerjali kontrolno in testno skupino bolnikov s TKA glede na dobo hospitalizacije. V povprečju je bila doba hospitalizacije v testni skupini ( $10,1 \pm 2,3$  dni) statistično značilno krajša kot v kontrolni skupini ( $11,3 \pm 2,3$  dni); ( $p = 0,008$ ).

## 4.7. Zbrani rezultati raziskave

Rezultati raziskave za vse bolnike, vključene v raziskavo, so zbrani v Preglednici VII.

*Preglednica VII:* Zbrani rezultati raziskave (vsi bolniki, vključeni v raziskavo)

	Testna skupina (n = 115)	Kontrolna skupina (n = 112)	P - vrednost
<b>Izguba krvi perioperativno (mL)</b>	373 ± 294	651 ± 407	< 0,001
izguba krvi intraoperativno (mL)	154 ± 207	139 ± 175	0,565
izguba krvi po drenih pooperativno (mL)	220 ± 266	512 ± 394	< 0,001
<b>Transfuzija krvi</b>			
volumen transfundirane krvi (mL)	24 ± 84	243 ± 277	< 0,001
število enot transfundirane krvi	0,1 ± 0,3	0,8 ± 0,9	< 0,001
delež bolnikov s prejeta transfuzijo	7,8 %	52,7 %	
<b>Pooperativna koncentracija Hb</b>			
Hb 0. dan (g/L)	124,5 ± 12,7	120,0 ± 15,8	0,18
Hb 1. dan (g/L)	118,2 ± 12,1	111,9 ± 12,8	< 0,001
Hb 2. dan (g/L)	113,0 ± 13,1	106,5 ± 11,0	< 0,001
<b>Izločanje iz operativne rane</b>			< 0,001
izloček iz rane prisoten > 5 dni	4 (3,5 %)	32 (28,6 %)	
izloček iz rane prisoten ≤ 5 dni	111 (96,5 %)	80 (71,4 %)	
<b>Prisotnost hematoma</b>			< 0,001
hematom prisoten > 5 dni	9 (7,8 %)	42 (37,5 %)	
hematom prisoten ≤ 5 dni	106 (92,2 %)	70 (62,5 %)	
<b>Trombembolični dogodki</b>			1
pojav TED	2 (1,7 %)	1 (0,9 %)	
ni pojava TED	113 (98,3 %)	111 (99,1 %)	
<b>Doba hospitalizacije (dnevi)</b>	9,8 ± 2,6	10,8 ± 2,3	<b>0,001</b>

Vrednosti so prikazane kot povprečje ± SD, razen če je označeno drugače.

V Preglednici VIII so zbrani rezultati raziskave ločeno za bolnike s THA in bolnike s TKA.

**Preglednica VIII:** Zbrani rezultati raziskave (ločeno za bolnike s THA in bolnike s TKA)

	S TXA		Brez TXA		P - vrednost	
	THA (n = 62)	TKA (n = 53)	THA (n = 58)	TKA (n = 54)	THA	TKA
<b>Izguba krvi (mL)</b>						
perioperativno	372 ± 313	375 ± 271	671 ± 430	631 ± 383	< 0,001	< 0,001
intraoperativno	285 ± 204		268 ± 156		0,620	
po drenih poop.	87 ± 177	375 ± 271	402 ± 374	631 ± 383	< 0,001	< 0,001
<b>Transfuzija krvi</b>						
vol. trans. kr.(mL)	34 ± 98	13 ± 64	260 ± 291	223 ± 264	< 0,001	< 0,001
št. enot trans. kr. delež bolnikov s prejeto trans.	0,1 ± 0,3 11,3 %	0,0 ± 0,2 3,8 %	0,8 ± 0,8 53,4 %	0,7 ± 0,9 51,9 %	< 0,001	< 0,001
<b>Poop. konc. Hb</b>						
Hb 0. dan (g/L)	126,1 ± 12,4	122,8 ± 12,9	118,1 ± 17,1	122,0 ± 14,1	0,005	0,769
Hb 1. dan (g/L)	119,5 ± 12,1	116,7 ± 12,0	111,2 ± 13,8	112,7 ± 11,6	0,001	0,080
Hb 2. dan (g/L)	113,7 ± 12,2	112,2 ± 14,0	106,4 ± 11,7	106,5 ± 10,5	0,003	0,028
<b>Izločanje iz operativne rane</b>					< 0,001	0,001
izloček > 5 dni	2 (3,2 %)	2 (3,8 %)	18 (31,0 %)	14 (25,9 %)		
izloček ≤ 5 dni	60 (96,8 %)	51 (96,2 %)	40 (69,0 %)	40 (74,1 %)		
<b>Hematom</b>					< 0,001	0,028
> 5 dni	1 (1,6 %)	8 (15,1 %)	24 (41,4 %)	18 (33,3 %)		
≤ 5 dni	61 (98,4 %)	45 (84,9 %)	34 (58,6 %)	36 (66,7 %)		
<b>TED</b>					1	
pojav TED	2 (3,2 %)	0 (0 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)		
ni pojava TED	60 (96,8 %)	53 (100 %)	57 (98,3 %)	54 (100 %)		
<b>Doba hospital. (dnevi)</b>	9,4 ± 2,8	10,1 ± 2,3	10,3 ± 2,1	11,3 ± 2,3	0,054	0,008

Vrednosti so prikazane kot povprečje ± SD, razen če je označeno drugače.

## 5. RAZPRAVA

V OBV so, z namenom zmanjšanja izgube krvi in potrebe po transfuziji pri THA in TKA, oktobra leta 2014 uvedli interni protokol o uporabi TXA. Cilj naše raziskave je bil ovrednotiti njegovo učinkovitost in varnost pri THA in TKA. Zanimal nas je vpliv TXA na zmanjšanje izgube krvi, zmanjšanje potrebe po transfuziji, na pooperativno koncentracijo Hb, na izločanje iz operativne rane in prisotnost hematoma, dobo hospitalizacije ter število in vrsto TED.

V dostopni literaturi je na voljo veliko podatkov o učinkovitosti in varnosti TXA pri zmanjševanju izgube krvi in potrebe po transfuziji pri THA in TKA, vendar so le-ti raznoliki. Večinoma gre za majhne raziskave, bolniki pa so večkrat načrtno izbrani. Namen naše raziskave je bil ovrednotiti učinkovitost in varnost TXA pri povprečnem ortopedskem bolniku v vsakdanji klinični praksi.

Pri THA in TKA obstaja zelo visoko tveganje za TED: za globoko vensko trombozo, miokardni infarkt, ishemično možgansko kap ter predvsem za pljučno embolijo. Tveganje se že več desetletij zelo dobro obvladuje z različnimi farmakološkimi in nefarmakološkimi metodami. Po drugi strani pa obstaja pri THA in TKA tudi zelo visoko tveganje za krvavitve v perioperativnem obdobju. To tveganje še ni tako dobro obvladano; prisotno je odklonilno stališče do uporabe antifibrinolitikov zaradi njihovega možnega protrombogenega delovanja.

Krvavitve pri THA in TKA predstavljajo tveganje, da se bo povečala obolevnost in smrtnost bolnikov. Zaradi krvavitev lahko namreč pride do pooperativne anemije in z njo povezanih zapletov zaradi neustrezne oksigenacije. Pri takih bolnikih so potrebne transfuzije krvi, ki predstavljajo tudi tveganje za neželene učinke, poleg tega pa pomembno vplivajo na stroške zdravljenja.

Krvavitve so povezane tudi s pojavom velikih hematomov, ki preprečujejo zgodnjo mobilizacijo in rehabilitacijo bolnikov po operativnem posegu. Podaljšano izločanje iz operacijske rane pa povzroča zaplete pri celjenju rane ter povečuje tveganje za zgodnje pooperativne okužbe (5, 43, 44).

TXA glede na klinične podatke izkazuje klinično zanemarljivo protrombogeno delovanje; ne spodbuja namreč tvorbe novih strdkov, ampak stabilizira že nastale primarne fibrinske strdke (37, 45, 46).

V literaturi so podatki o različnih režimih odmerjanja TXA – o različnih odmerkih, odmernih intervalih, trajanju zdravljenja, načinih aplikacije (3). V OBV so uvedli protokol kratkotrajne intravenske infuzije TXA, saj je ta način najbolj podprt s kliničnimi podatki ter najlažje nadzorovan.

V nekaterih člankih se uporaba TXA za zmanjševanje krvavitev pri THA in TKA sicer izpostavlja kot nenamenska uporaba zdravila (3, 47). V naši raziskavi preučevani indikaciji THA in TKA uvrščamo k splošni indikaciji "preprečevanje in zdravljenje krvavitev zaradi splošne in lokalne fibrinolize pri odraslih in otrocih, starih eno leto ali več" ter k posebni indikaciji "drugi večji kirurški posegi", ki sta zapisani SmPC-ju. Odmerki, uporabljeni v protokolu OBV, so v okviru priporočenih odmerkov zapisanih v SmPC-ju (31, 32).

Raziskava je bila zastavljena kot slepa nerandomizirana kohortna raziskava. Glavni namen raziskave je bil namreč ugotavljanje učinkovitosti in varnosti uporabe TXA kot rutinske metode za zmanjševanje krvavitev v perioperativnem obdobju pri THA in TKA, ne pa kot izredni farmakološki ukrep pri izbranih bolnikih. V klinični praksi to pomeni uvrstitev uporabe TXA kot del internega operativnega protokola, kot sta perioperativna antibiotična profilaksa ter pooperativna antitrombotična profilaksa.

Rezultati naše raziskave kažejo statistično značilne razlike med kontrolno in testno skupino glede na volumen izgube krvi v perioperativnem obdobju in volumen izgube krvi po drenih v pooperativnem obdobju, glede na volumen in število enot transfundirane krvi ter glede na vrednosti Hb 1. in 2. pooperativni dan. Pri analizi podatkov, ločeno za THA in TKA, so rezultati večinoma analogni; izjemi sta le pri THA, pri kateri je statistično značilna razlika glede na vrednosti Hb tudi na dan operacije, ter pri TKA, pri kateri glede na vrednosti Hb 1. pooperativni dan statistično značilne razlike ni. Ugotovitve so skladne s podatki iz literature (3, 33, 48).

Glede na rezultate lahko sklepamo, da je odmerek 10–15 mg TXA/kg t. m. primeren za učinkovito delovanje.

Uporaba TXA pri bolnikih, vključenih v raziskavo, ni zmanjšala intraoperativnih krvavitev. Večji odmerek TXA bi morda to spremenil, vendar se glede na podatke iz literature ob povečanju odmerkov povečuje tveganje za neželene učinke (32). Poleg tega, gledano v celoti, zmanjšanje intraoperativnih krvavitev ni tako pomembno, saj je klinični izid uporabe TXA ugoden.

Spremljali smo izločanje iz operativne rane in prisotnost hematoma. V obeh primerih smo mejo postavili na 5 dni, saj je izločanje iz operativne rane in prisotnost hematoma do 5. dneva po operaciji še v okviru pričakovanega celjenja rane brez posebnosti, kasneje pa predstavlja tveganje za zaplete (43). Glede na rezultate je uporaba TXA statistično značilno zmanjšala verjetnost prisotnosti izločka in hematoma po 5. pooperativnem dnevu.

Največjo skrb pri uporabi TXA predstavlja možnost, da bi se povečalo perioperativno tveganje za TED (27, 39). Zaradi majhne incidence TED z analizo podatkov nismo mogli potrditi, ali je razlika med testno in kontrolno skupino statistično značilna. V literaturi občasno poročajo o posameznih primerih TED, vendar glede na metaanalize in klinične raziskave trenutno ni kliničnih dokazov, da bi bila TXA povezana s povečanim tveganjem za TED; raziskave na tem področju še potekajo (2, 29).

Cilj naše raziskave in nadaljnjih raziskav je dobiti protokol uporabe TXA, primeren za povprečnega ortopedskega bolnika ter primerljiv z že obstoječim protokolom za pooperativno antitrombotično profilakso in perioperativno antibiotično profilakso.



## 6. OMEJITVE RAZISKAVE

Naša raziskava ima nekaj omejitev.

Pred raziskavo nismo mogli izvesti randomizacije bolnikov. V OBV so se namreč na osnovi številnih ugodnih kliničnih rezultatov, objavljenih v strokovni literaturi, oktobra leta 2014 odločili za redno uporabo TXA pri THA in TKA. Namen naše raziskave je bil preverjanje učinkovitosti in varnosti uporabe TXA po internem protokolu v okviru obstoječega načina dela bolnišnice.

Verjetno je, da razlika v pojavu TED med testno in kontrolno skupino ni statistično značilna zaradi premajhnega vzorca, kar pa še ne pomeni, da gre le za naključje. Raziskavo bi morali izvajati dlje časa in vključiti več bolnikov, ker gre za zaplete, ki imajo ob že vzpostavljenih rutinskih preventivnih ukrepih nizko incidenco.

V raziskavi smo analizirali razliko v dobi hospitalizacije med testno in kontrolno skupino. Doba hospitalizacije bolnika ni odvisna le od rehabilitacije bolnika, ampak tudi od njegove socialne mreže in organizacije zdravstvenih storitev. Ti dejavniki so lahko vplivali na rezultate raziskave.

## **7. SKLEP**

Rezultati raziskave, ki kažejo na signifikantno manjšo izgubo krvi in potrebo po transfuziji pri testni skupini v primerjavi s kontrolno skupino, potrjujejo, da je uporaba TXA po protokolu OBV pri THA in TKA učinkovita. Pri testni skupini je bil pojav odstopanj od pričakovanega celjenja operativne rane statistično značilno manjši kot pri kontrolni skupini. Zaradi majhne incidence TED z analizo podatkov nismo mogli potrditi, ali je razlika med testno in kontrolno skupino statistično značilna. Rezultati naše raziskave ne kažejo značilno povečanih tveganj uporabe TXA po protokolu OBV.

## 8. LITERATURA

1. Letno poročilo za leto 2014, Ortopedska bolnišnica Valdoltra.  
[http://www.ob-valdoltra.si/sites/www.ob-valdoltra.si/files/upload/files/letno\\_porocilo\\_2014.pdf](http://www.ob-valdoltra.si/sites/www.ob-valdoltra.si/files/upload/files/letno_porocilo_2014.pdf) (Dostopno: avgust 2015.)
2. Mahdy AM, Webster NR: Perioperative systemic haemostatic agents. Br J Anaesth 2004; 93(6): 842-58.
3. Clinical Recommendations for Using TRANEXAMIC ACID for Reducing Blood Loss and Transfusion Requirements in Patients Undergoing Total Knee or Total Hip Arthroplasty December 2014, VHA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel, VISN Pharmacist Executives and the National Surgery Office.  
[http://www.pbm.va.gov/PBM/clinicalguidance/clinicalrecommendations/TranexamicAcid\\_in\\_TKA\\_or\\_THA\\_Clinical\\_Recommendations.pdf](http://www.pbm.va.gov/PBM/clinicalguidance/clinicalrecommendations/TranexamicAcid_in_TKA_or_THA_Clinical_Recommendations.pdf) (Dostopno: junij 2015.)
4. Kolk v ortopediji, zbornik predavanj, III. mariborsko ortopedsko srečanje, Univerzitetni klinični center, Oddelek za ortopedijo, Maribor, 2007: 61, 63, 75-76, 61-62, 71.
5. Skolioze, endoproteze velikih sklepov, 18. ortopedski dnevi, Ortopedska klinika, Klinični center, Ljubljana, 2000: 61, 77, 125-132.
6. Herman S, Antolič V, Pavlovčič V: Ortopedija, 2. izdaja, samozaložba, Ljubljana, 2006: 84-85, 61, 165, 169, 171-174.
7. Koleno: klinične poti zdravljenja, XXVII. ortopedski dnevi, Ortopedska klinika, UKC, Ljubljana, 2011: 45, 40, 40-42.
8. Elektronski vir: <http://www.davidjstock.co.uk/treatments/knee-replacement/> (Dostopno: junij 2015.)
9. Elektronski vir: [http://www.hss.edu/conditions\\_arthritis-of-the-knee-total-knee-replacement.asp](http://www.hss.edu/conditions_arthritis-of-the-knee-total-knee-replacement.asp) (Dostopno: junij 2015.)
10. Elektronski vir: <http://www.thebetterhip2.com/Hip-arthritis-replacement.html> (Dostopno: junij 2015.)
11. Elektronski vir: <http://www.jisrf.org/total-hip-replacement-jisrf.html> (Dostopno: junij 2015.)
12. Kurnik J: Konzervativno zdravljenje artroze kolena, Poškodbe in bolezni kolena, 21. ortopedski dnevi, Ortopedska klinika, Klinični center, Ljubljana, 2004: 154-164.

13. Alfonso DT, Toussaint RJ, Alfonso BD, Strauss EJ, Steiger DT, Di Cesare PE: Nonsurgical complications after total hip and knee arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2006; 35(11): 503-10.
14. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A: Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *Int Orthop* 2007; 31(1): 39-44.
15. Benoni G, Fredin H: Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 1996; 78(3): 434-40.
16. 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(9): 2605-12.
17. Sehat KR, Evans RL, Newman JH: Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86(4): 561-5.
18. Optimalno zdravljenje anemije v perioperativnem obdobju in varnost transfuzijskega zdravljenja, zbornik strokovnih prispevkov 8. podiplomskega seminarja Zdravljenje s krvjo, Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Ljubljana, 2007: 59, 63-65, 35, 24, 44.
19. Kovačević S, Laznik A: Izvajanje avtotransfuzije po operaciji kolena in kolka, Simpozij s področja zdravstvene nege v intenzivni medicini, 40. let zdravstvene nege v enoti Intenzivne medicine operativnih strok Splošne bolnišnice Slovenj Gradec, zbornik predavanj z recenzijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Oddelek za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok, Enota za intenzivno medicino, Slovenj Gradec, 2013:47-48.
20. Wind TC, Barfield WR, Moskal JT: The effect of tranexamic acid on transfusion rate in primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014; 29(2): 387-9.
21. Saleh A et al: Use of hemostatic agents in hip and knee arthroplasty, A critical analysis review. *JBJS reviews* 2014; 2(1):e4.
22. Vprašanja in odgovori v zvezi s pregledom fibrinskih lepil Evicel in Quixil za pršenje, EMA.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/Referrals\\_document/Fibrinogen/WC500134844.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/Referrals_document/Fibrinogen/WC500134844.pdf) (Dostopno: junij 2015.)
23. Elektronski vir: <http://www.ztm.si/terapevtske-storitve/celicne-terapije/ostale-terapevtske-storitve/s-trombociti-bogata-plazma/> (Dostopno: julij 2015.)

24. Okamoto S, Sato S, Takada Y, Okamoto U: An active stereo-isomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo. *Keio J Med* 1964; 13: 177-85.
25. Elektronski vir: [http://en.wikipedia.org/wiki/Tranexamic\\_acid](http://en.wikipedia.org/wiki/Tranexamic_acid) (Dostopno: junij 2015.)
26. Prentice CRM: Basis of antifibrinolytic therapy. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1980; 14: 35–40.
27. Dunn CJ, Goa KL: Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999; 57(6): 1005-32.
28. ATC klasifikacija, JAZMP.  
[http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/ATC\\_2014.pdf](http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/ATC_2014.pdf) (Dostopno: maj 2015.)
29. Ng WC, Jerath A, Wasowicz M: Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015.  
<http://czasopisma.viamedica.pl/ait/article/view/AIT.a2015.0011/28391> (Dostopno: maj 2015.)
30. McCormack PL: Tranexamic Acid A Review of its Use in the Treatment of Hyperfibrinolysis. *Drugs* 2012; 72(5): 585-617.
31. Dodatek II. Znanstveni zaključki in razlogi za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili z vsebnostjo traneksamične kisline, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/Referrals\\_document/Antifibrinolytic\\_medicines/WC500153600.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/Referrals_document/Antifibrinolytic_medicines/WC500153600.pdf) (Dostopno: marec 2015.)
32. Dodatek III. Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo (za zdravila, ki vsebujejo traneksaminsko kislino).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/Referrals\\_document/Antifibrinolytic\\_medicines/WC500122923.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/Referrals_document/Antifibrinolytic_medicines/WC500122923.pdf) (Dostopno: marec 2015.)
33. Ralley FE, Berta D, Binns V, Howard J, Naudie DD: One intraoperative dose of tranexamic acid for patients having primary hip or knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468(7): 1905-11.
34. Charoencholvanich K, Siri wattanasakul P: Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after TKA: a prospective randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469(10): 2874-80.
35. Singh J, Ballal MS, Mitchell P, Denn PG: Effects of tranexamic acid on blood loss during total hip arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2010; 18(3): 282-6.

36. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM: Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93(1):39-46.
37. Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M, Field RE: The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91(6): 776-83.
38. Hourlier H, Fennema P: Single tranexamic acid dose to reduce perioperative morbidity in primary total hip replacement: a randomised clinical trial. *Hip Int* 2014; 24(1): 63-8.
39. Alshryda S et al: 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(8):1005-15.
40. Mannucci PM: Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 245-53
41. Elektronski vir: <https://www.jaaos.org/content/18/3/132/F1.expansion> (Dostopno: junij 2015.)
42. Satyavathi et al: Tranexamic acid: A proven antifibrinolytic agent (A review). *Oriental Journal of Chemistry* 2009; 25(4): 987-992.
43. Illingworth KD et al: How to minimize infection and thereby maximize patient outcomes in total joint arthroplasty: a multicenter approach: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95(8):e50.
44. Patel VP et al: Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(1):33-8.
45. Hynes MC, Calder P, Rosenfeld P, Scott G: The use of tranexamic acid to reduce blood loss during total hip arthroplasty: an observational study. *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87(2): 99–101.
46. Ortmann E, Besser M W, Klein A A: Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *Br J Anaesth* 2013; 111(4): 549-63.
47. Dang PP, Schwarzkopf R: Tranexamic Acid and Total Knee Arthroplasty. *Ann Orthop Rheumatol* 2013; 1(1): 1001.
48. 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(5): 596-9.