

lek. Jarosław Pecold

**OCENA BEZPIECZEŃSTWA I EFEKTYWNOŚCI
STOSOWANIA KWASU TRANEKSAMOWEGO
PODCZAS WYBRANYCH ORTOPEDYCZNYCH ZABIEGÓW
CHIRURGICZNYCH**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

STRESZCZENIE W JEZYKU POLSKIM

Promotor: prof. dr hab. Łukasz Szarpak

Promotor pomocniczy: dr n. med. i n. o zdr. Mahdi Al-Jeabory

Miejsce wykonywania pracy: Dział Badań Naukowych i Rozwoju, Grupa LUX MED



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

Wstęp

Chirurgia ortopedyczna, obejmująca zabiegi takie jak całkowita artroplastyka stawu barkowego (TSA), biodrowego (THA) oraz kolanowego (TKA), stanowi jedno z najczęściej wykonywanych rodzajów operacji na świecie. Wraz ze starzeniem się populacji oraz rosnącą liczbą osób cierpiących na schorzenia zwyrodnieniowe stawów, przewiduje się dalszy wzrost liczby tych procedur w nadchodzących latach. Według danych epidemiologicznych, tylko w krajach rozwiniętych liczba operacji artroplastycznych kolana i biodra rośnie co roku o kilka procent, co przekłada się na znaczne obciążenie systemów ochrony zdrowia. Zwiększona liczba zabiegów wiąże się również z wyzwaniami dotyczącymi optymalizacji opieki pooperacyjnej, w tym minimalizacji powikłań, które mogą wpływać na długość hospitalizacji oraz jakość życia pacjentów. Jednym z kluczowych problemów, z którym muszą mierzyć się ortopedzi podczas przeprowadzania TSA, THA oraz TKA, jest znaczna utrata krwi, która może prowadzić do powikłań związanych z koniecznością transfuzji. Utrata krwi w czasie zabiegu oraz po nim stanowi nie tylko zagrożenie dla zdrowia pacjentów, ale również zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji, opóźnia proces gojenia oraz wydłuża czas rekonwalescencji. W związku z tym, konieczność opracowania strategii, które skutecznie ograniczą krwawienie, jest jednym z priorytetów współczesnej chirurgii ortopedycznej. Zastosowanie nowoczesnych metod farmakologicznych, takich jak kwas traneksamowy (TXA), stanowi skuteczne narzędzie do redukcji utraty krwi. Kwas traneksamowy jako syntetyczny środek antyfibrynolityczny, zyskał ogromne zainteresowanie w ostatnich latach, szczególnie w kontekście ortopedycznych zabiegów chirurgicznych. Jego mechanizm działania opiera się na blokowaniu wiązania plazminogenu z fibryną, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania procesu rozpuszczania skrzepu krwi. To działanie sprawia, że TXA jest szczególnie przydatny w zabiegach, gdzie utrata krwi stanowi istotny problem kliniczny. W chirurgii ortopedycznej, zwłaszcza w operacjach wymiany stawów, takich jak artroplastyka biodra, kolana i barku, utrata krwi jest jednym z najpoważniejszych wyzwań, co nierzadko prowadzi do konieczności transfuzji krwi i wydłużonej hospitalizacji pacjentów. W związku z tym, poszukiwanie skutecznych metod ograniczenia krwawienia ma kluczowe znaczenie dla poprawy wyników leczenia i bezpieczeństwa pacjentów.

Cel pracy

Celem głównym pracy jest ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego (TXA) w ograniczaniu utraty krwi oraz zmniejszaniu zapotrzebowania na transfuzje krwi u pacjentów poddawanych wybranym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym, takim jak całkowita artroplastyka stawu barkowego (TSA), biodrowego (THA) oraz kolanowego (TKA). Praca ma na celu ocenę wpływu TXA na poprawę wyników klinicznych, zmniejszenie komplikacji oraz skrócenie czasu hospitalizacji pacjentów.

Materiał i metody

W skład monotematyczne cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską weszło pięć badań.

Pierwsza praca została zaprojektowana i przeprowadzona jako systematyczny przegląd literatury z meta-analizą, mający na celu ocenę efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego w artroplastyce stawu barkowego. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z międzynarodowymi standardami PRISMA, podobnie jak pozostałe trzy meta-analizy. W celu identyfikacji badań spełniających kryteria włączenia, przeszukano cztery bazy danych: PubMed, Scopus, Web of Science oraz Cochrane, wykorzystując zdefiniowane wcześniej słowa kluczowe. Ostatecznego przeszukania dokonano 1 grudnia 2021 roku, a do ostatecznej analizy włączono 10 badań spełniających wymagane kryteria.

Drugie badanie było jednośrodkowym, retrospektywnym badaniem obserwacyjnym, które miało na celu ocenę skuteczności stosowania kwasu traneksamowego w operacjach artroplastyki stawu biodrowego i kolanowego. Do badania włączono 77 pacjentów operowanych w okresie od stycznia do grudnia 2023 roku w Oddziale Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej Szpitala Miejskiego w Rudzie Śląskiej. Spośród uczestników, 33 pacjentów poddano artroplastyce stawu biodrowego, a reszta przeszła zabiegi artroplastyki stawu kolanowego.

Trzecie badanie, również przeprowadzone jako przegląd systematyczny z meta-analizą, dotyczyło efektywności i bezpieczeństwa kwasu traneksamowego w zabiegach całkowitej artroplastyki stawu kolanowego. W tym celu dokonano przeszukania baz danych takich jak PubMed, Central, Web of Science oraz Scopus, a ostatecznego przeszukania dokonano 23 marca 2022 roku. Ostatecznie do analizy włączono 52 badania.

Celem czwartej pracy była ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego podawanego dwiema metodami: dożylnie i miejscowo, w zabiegach artroplastyki stawu kolanowego. Przeszukiwanie baz Medline, Embase, Scopus oraz Cochrane przy użyciu zdefiniowanych słów kluczowych zakończyło się 20 grudnia 2021 roku, a do meta-analizy włączono 23 badania.

Piąte badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa podawania kwasu traneksamowego drogą dostawową oraz dożylną podczas artroplastyki stawu biodrowego. W ramach badania przeszukano bazy BioMed Central, PubMed, EMBASE, Scopus oraz Cochrane. Ostateczne przeszukanie baz danych miało miejsce 12 stycznia 2024 roku, a do analizy włączono 18 badań.

Wyniki

W meta-analizie oceniającej skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania kwasu traneksamowego (TXA) w artroplastyce stawu barkowego wykazano, że średnia utrata krwi w grupie pacjentów otrzymujących TXA wynosiła $0,66 \pm 0,52$ litra, w porównaniu do $0,834 \pm 0,592$ litra w grupie kontrolnej (MD= $-0,15$; 95% CI: $-0,23$ do $-0,07$; $p < 0,001$). Ponadto, stosowanie TXA przyczyniło się do znacznego zmniejszenia spadku poziomu hemoglobiny, który w grupie z TXA wyniósł $2,2 \pm 1,0$ g/dl, w porównaniu do $2,7 \pm 1,1$ g/dl w grupie kontrolnej (MD= $-0,51$; 95% CI: $-0,57$ do $-0,44$; $p < 0,001$). Redukcja wartości hematokrytu była również bardziej widoczna w grupie kontrolnej ($7,9 \pm 3,1\%$) niż w grupie TXA ($6,1 \pm 2,7\%$) (MD= $-1,43$; 95% CI: $-2,27$ do $-0,59$; $p < 0,001$). Wartość wydzieliny z drenów była również mniejsza w grupie stosującej TXA ($110,5 \pm 100,4$ ml) w porównaniu do grupy kontrolnej ($222,9 \pm 187,2$ ml) (MD= $-92,51$; 95% CI: $-141,09$ do $-43,93$; $p < 0,001$).

W retrospektywnym badaniu dotyczącym pacjentów poddanych artroplastyce stawu biodrowego (THA), stwierdzono, że stosowanie TXA zmniejszało potrzebę przetaczania krwi ($12,5\%$ w grupie TXA vs. $32,0\%$ w grupie bez TXA). Z kolei w przypadku artroplastyki stawu kolanowego (TKA) różnica była bardziej wyraźna – 20% pacjentów z grupy TXA wymagało transfuzji, w porównaniu do $83,3\%$ pacjentów z grupy kontrolnej. Spadek hemoglobiny w pierwszym dniu po operacji był mniejszy w grupie TXA (średnia zmiana: $1,48$ g/dl w THA i $1,05$ g/dl w TKA) niż w grupie bez TXA ($2,4$ g/dl i $2,31$ g/dl odpowiednio dla THA i TKA).

Kolejna meta-analiza badająca efektywność i bezpieczeństwo TXA w całkowitej artroplastyce stawu kolanowego wykazała, że średnia zmiana poziomu hemoglobiny

w grupie TXA wynosiła $3,4 \pm 3,1$, podczas gdy w grupie kontrolnej było to $4,03 \pm 2,62$ (MD = $-1,30$; 95% CI: $-1,57$ do $-1,03$; I² = 99%; $p < 0,001$). Całkowita utrata krwi była znacznie mniejsza w grupie z TXA (MD = $-391,51$; 95% CI: $-454,29$ do $-328,73$; $p < 0,001$). Mniejsza była także utrata krwi podczas operacji (MD = $-32,10$; 95% CI: $-50,63$ do $-13,58$; $p < 0,001$) oraz w ciągu 24 godzin po operacji, mierzona za pomocą drenażu (MD = $-228,68$; 95% CI: $-293,31$ do $-164,05$; $p < 0,001$). Wyniki te odnosiły się zarówno do podawania dożylnego, jak i miejscowego TXA. Transfuzje krwi były potrzebne u 11,2% pacjentów z grupy TXA, w porównaniu do 34,3% w grupie kontrolnej (OR = 0,16; 95%CI: 0,11 do 0,22; $p < 0,001$). Zakrzepica żył głębokich (DVT) wystąpiła u 4,6% pacjentów z grupy TXA i 5,8% w grupie kontrolnej (OR = 0,81; 95% CI: 0,49 do 1,35; $p = 0,42$), a zatorowość płucna dotyczyła odpowiednio 0,5% i 1,4% pacjentów (OR = 0,44; 95%CI: 0,15 do 1,36; $p = 0,15$).

Wyniki przeglądu systematycznego i meta-analizy dotyczące stosowania kwasu traneksamowego (TXA) w artroplastyce stawu kolanowego wykazały, że zarówno podawanie dożylne (IV-TXA), jak i miejscowe (T-TXA) skutecznie ogranicza utratę krwi. W analizie obejmującej 23 badania z udziałem 3363 pacjentów, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w całkowitej utracie krwi pomiędzy obiema metodami podawania (IV-TXA: $874,8 \pm 349,7$ ml vs. T-TXA: $844,9 \pm 366,6$ ml). Różnice w objętości krwi usuwanej za pomocą drenażu były jednak istotne, z przewagą T-TXA ($302,9 \pm 182,6$ ml) nad IV-TXA ($377,9 \pm 191,9$ ml). Analiza zmiany poziomu hemoglobiny nie wykazała znacznych różnic między obiema grupami, gdzie spadek hemoglobiny wynosił $2,4 \pm 1,1$ g/dl w obu grupach. W odniesieniu do konieczności przetaczania krwi, nieco mniej pacjentów z grupy IV-TXA wymagało transfuzji (10,9%) w porównaniu z grupą T-TXA (15,4%), choć różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

W meta-analizie porównującej podawanie TXA dostawowo i dożylnie w artroplastyce stawu biodrowego wykazano, że spadek poziomu hemoglobiny po podaniu TXA dożylnie w porównaniu z podaniem dostawowym nie różnił się istotnie statystycznie (SMD = $-0,08$; 95% CI: $-0,41$ do $0,24$; $p=0,61$). Całkowita utrata krwi wyniosła średnio 935 ± 527 ml w grupie dożylnej i 962 ± 519 ml w grupie dostawowej (SMD = $-0,07$; 95% CI: $-0,19$ do $0,05$; $p=0,23$). Przetoczenia krwi były potrzebne u 8,1% pacjentów leczonych dożylnie i u 8,3% pacjentów leczonych dostawowo (OR = 0,95; 95% CI: 0,66 do 1,38; $p=0,79$).

Wnioski

Przeprowadzone badania dowodzą, że zastosowanie kwasu traneksamowego (TXA) w operacjach ortopedycznych, takich jak artroplastyka barku, biodra czy kolana, znacząco redukuje utratę krwi oraz zmniejsza potrzebę przetoczeń. Wyniki licznych analiz systematycznych i meta-analiz potwierdzają zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowania TXA, niezależnie od metody podania – dożylniej czy miejscowej. Dodatkowo, TXA nie zwiększa ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, co czyni go cennym środkiem w optymalizacji wyników leczenia chirurgicznego. Dzięki ograniczeniu krwawienia oraz poprawie wskaźników operacyjnych, TXA ma potencjał na dalsze zastosowanie w standardowych protokołach ortopedycznych, co może przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów poddawanych tym skomplikowanym zabiegom.