КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИЙ ЭФФЕКТ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин
Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

Транексамовая кислота (ТК) является синтетическим ингибитором фибринолиза, обладающим выраженным гемостатическим эффектом. Результаты клинических исследований по применению ТК при различных видах хирургических вмешательств обобщены в недавнем систематическом обзоре, основные положения которого рассматриваются. Показано, что применение ТК при операциях эндопротезирования коленного сустава можно рассматривать как перспективный способ уменьшения кровопотери и снижения потребности больных в трансфузиях донорской крови. Не было выявлено влияния ТК на частоту послеоперационных тромбоэмболических осложнений.

Транексамовая кислота (ТК) относится к синтетическим ингибиторам фибринолиза и вследствие структурного сходства с лизином способна по конкурентному типу блокировать процесс активации плазминогена, предупреждая лизис тромба в зоне повреждения сосуда. Следовательно, этот препарат, как и другие ингибиторы фибринолиза, теоретически целесообразно использовать только для остановки кровотечения, связанного с первичной системной или местной активацией фибринолиза. На практике, однако, выполнение этого правила представляет собой серьезную проблему, поскольку предполагает необходимость лабораторного и визуального подтверждения показания к назначению препарата и исключения других возможных причин кровотечения. Более того, при диссеминированном сосудистом свертывании крови или в случае массивного кровотечения, вызвавшего системное повышение гемостатического потенциала в комплексе с гиповолемией и гиподинамией кровообращения, целенаправленное стремление блокировать фибринолиз может оказаться опасным, а введение его ингибиторов способно усилить нарушения микроциркуляции и ишемию внутренних органов, повысить риск артериальных и венозных тромбозов. Такая точка зрения хорошо известна, она основана на современных представлениях о механизмах тромбообразования и фибринолиза и в целом является ответом на вопрос: почему, несмотря на явный гемостатический эффект ингибиторов фибринолиза во многих клинических ситуациях, использование этих препаратов в плановой хирургии остается довольном редким явлением?

В последние годы такое отношение к применению ингибиторов фибринолиза, однако, стало меняться. Этому способствовали накопленный опыт успешного использования ТК при лечении пациентов с менометроррагией, акушерскими, легочными, язвенными кровотечениями, а также проведение многочисленных клинических исследований в кардиохирургии, трансплантологии, урологии и ортопедии [1–3]. Все эти результаты обобщены в недавно опубликованном (2007) систематическом обзоре ассоциации Кохрана, включившем данные 211 рандомизированных контролируемых исследований (20 781 участник) эффективности и безопасности применения ингибиторов фибринолиза [4]. Установлено, что эти препараты значительно уменьшают объем кровопотери и потребность больных в гемотрансфузиях, при этом их использование не сопровождается увеличением числа тромботических осложнений и смертельных исходов. Таким образом, был получен ответ на главный вопрос, определяющий возможность планового применения ингибиторов фибринолиза, – вопрос безопасности такой практики. Вероятно, более полно этот ответ будет соответствовать требованиям “медицины, основанной на доказательствах”, по окончании крупного многоцентрового международного исследования CRASH-2 (Clinical Randomisation of tranexamic acid in Significant Haemorrhage), которое продолжается в настоящее время [5]. В него планируют включить 20 тыс. пострадавших с травмой и кровотечением. К марту 2008 г. в это исследование включено около 6000 пациентов, и на этом этапе какого-либо значимого повышения частоты тромботических осложнений отмечено не было.

Другой целью систематического обзора было сравнительное изучение эффективности трех наиболее широко используемых в мировой клинической практике ингибиторов фибринолиза: апротинина, эпсилон-аминокапроновой кислоты (ЭАКК) и ТК [4]. В сравнительных исследованиях этих препаратов некоторые преимущества отмечены у апротинина, однако статистически значимыми они оказались только для определенной группы кардиохирургических больных с высоким риском. В остальных областях хирургии достоверных различий по эффективности у ТК и апротинина не выявлено, при этом установлено, что по антифибринолитической активности ТК значительно превосходит ЭАКК. Таким образом, с учетом различия в стоимости препаратов по показателю “цена–эффект” использование ТК во многих кли-

нических ситуациях может быть наиболее перспективным. Например, это может касаться операции тотального протезирования коленного сустава – вмешательства, при котором целесообразность применения ТК можно считать наиболее обоснованной [6].

Оценка эффективности и безопасности ТК как средства кровесбережения при протезировании коленного сустава проводилась не менее чем в 15 проспективных рандомизированных исследованиях.

В исследовании Hiippala S.T. и соавт. (1995) 29 пациентов, которым протезирование коленного сустава выполнено "под жгутом" в условиях спинальной анестезии, были рандомизированно распределены в две группы, внутривенно получавших за 2–5 минуты до снятия турникета ТК в дозе 15 мг/кг или плацебо [7]. Оценивали объем кровопотери во время и после операции, а также общее число доз донорской крови, перелитой за время лечения. Установлено, что объем интраоперационной кровопотери не изменился (428 ± 254 и 415 ± 244 мл соответственно), однако после операции в палате пробуждения (127 ± 95 и 576 ± 245 мл, $p < 0,001$) и в хирургическом отделении (293 ± 200 и 558 ± 293 мл, $p < 0,01$) в группе с ТК объем дренажных потерь был достоверно меньше. Потребность в трансфузии донорских эритроцитсодержащих сред (Hb < 100 г/л) тоже была достоверно меньше (1,5 ± 1,3 и 3,3 ± 1,8 ед., $p < 0,005$) при использовании ТК. У двух больных в группе плацебо после операции развились тромбоэмболические осложнения (в одном наблюдении – тромбоз глубоких вен голени, в другом – тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии через несколько недель после выписки домой), в группе с ТК таких осложнений не было (все больные в обеих группах получали эноксапарин по 40 мг начиная с вечера перед операцией и затем до выписки или полной активизации).

Benoni G. и соавт. (1996) изучали влияние ТК на кровопотерю и потребность в гемотрансфузиях в процессе рандомизированного двойного слепого исследования и лечения 86 пациентов, тоже оперированных "под жгутом" в условиях регионарной анестезии [8]. ТК в дозе 10 мг/кг или плацебо вводили незадолго до снятия турникета и повторяли введение через 3 часа в той же дозе. Средняя суммарная кровопотеря составила 730 ± 280 мл в группе с ТК и 1410±480 мл в группе плацебо ($p < 0,001$). Количество гемотрансфузий, а также число больных, которым переливали донорские эритроциты, уменьшились в 3 раза (8/43 и 24/43, $p < 0,01$), при этом вероятность тромбоэмболических осложнений не изменилась.

В 1997 г. Hiippala S.T. и соавт. выполнили дополнительное исследование в аналогичной по составу, объему вмешательства и виду анестезии группе больных, однако с большим числом испытуемых (77) и большей дозой ТК (15 мг/кг перед снятием турникета, дополнительные болюсы по 10 мг/кг через 3 и 6 часов) для того, чтобы точнее определить эффективность и безопасность препарата [9]. И в этом случае ТК достоверно уменьшала общий объем кровопотери (689 ± 289 против 1509 ± 643 мл в группе плацебо, $p < 0,0001$), снижала количество гемотрансфузий (1,0 ± 1,2 и 3,1 ± 1,6 ЕД, $p < 0.0001$) и число пациентов, которым потребовались гемотрансфузии (17/39 и 34/38, $p < 0,00003$). Увеличение дозы ТК не привело, по данным авторов, к повышению риска тромбоэмболических осложнений. На фоне проведения специфической профилактики эноксапарином у двух больных из группы с ТК (на 12-й и 18-й день после операции) и двух пациентов из группы плацебо (через 2 и 4 недели после операции) развился тромбоз глубоких вен нижней конечности, подтвержденный при флебографии. Одна пациентка из группы плацебо внезапно погибла на 15-е сутки после операции на фоне массивной тромбоэмболии легочной артерии.

В исследовании Jansen A.J. и соавт. (1999) ТК вводили внутривенно по 15 мг/кг непосредственно перед началом операции и через 8 часов в течение 3 суток после операции [10]. Авторы отметили, что применение препарата сопровождалось отчетливым кровесберегающим эффектом и не влияло на частоту тромботических осложнений. Средний объем послеоперационной потери крови снизился с 1419 ± 607 до 678 ± 352 мл ($p < 0,001$), уменьшилось число больных, нуждающихся в гемотрансфузиях (2/21 против 13/21, $p < 0,001$). В группе с ТК клинических признаков тромбоэмболических осложнений не выявлено, в группе плацебо тромбоз глубоких вен развился у 2 больных, однако статистически эти различия оказались недостоверными ($p = 0,23$).

В исследовании Ellis M. и соавт. (2001) главными целями были изучение особенностей реакции системы гемостаза и фибринолиза на выполнение эндопротезирования коленного сустава "под жгутом" и определение возможности коррекции выявленных или ожидаемых изменений свойств крови с помощью ТК [2]. В рандомизированное проспективное исследование были включены 20 пациентов, разделенных на 2 группы: получавшие ТК или плацебо. ТК вводили в дозы 15 мг/кг перед снятием турникета, а затем в виде инфузии со скоростью 10 мг/кг/ч в течение 12 часов. Авторы не выявили значимых различий между группами в динамике показателей концентрации D-димера и активности фибринолитической системы и сделали вывод о том, что ТК в исследованной дозе не влияет на системные изменения гемостаза. Однако, как и в других исследованиях, применение препарата обеспечивало клинический эффект: объем гемотрансфузий в послеоперационном периоде достоверно снизился ($p < 0,02$).

В 2001 г. Engel J.M. и соавт. опубликовали результаты рандомизированного исследования, целями которого были изучение динамики показателей гемостаза и фибринолиза в зоне операции и оценка

влияния ТК на эти показатели и объем кровопотери [11]. В исследование были включены 24 пациента, 12 из которых во время операции внутривенно ввели 15 мг/кг ТК, а затем через 3 часа повторили введение в дозе 10 мг/кг. Остальные больные получили плацебо. Всем пациентам в бедренную вену оперированной конечности установили катетер, через который перед снятием турникета, а затем через 5, 10, 30, 60, 120 минут и сутки брали кровь для биохимических анализов. В обеих группах авторами отмечена значимая активация процессов гемокоагуляции и фибринолиза в крови из бедренной вены. При этом, как и в предыдущем исследовании, введение ТК не влияло на степень этих изменений. Более того, авторы не отметили и достоверного уменьшения объема кровопотери и объема гемотрансфузии при использовании ингибиторов фибринолиза. Единственным статистически значимым эффектом стало уменьшение числа больных, которым потребовалась гемотрансфузия. В группе с ТК ни одному из 12 больных кровь не переливали. В группе плацебо гемотрансфузии потребовались (при снижении гематокрита менее 27 %) 3 пациентам.

В исследовании Tanaka N. и соавт. (2001) 99 пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава, были разделены на 4 группы: плацебо; получавшие ТК однократно перед операцией в дозе 20 мг/кг, в дозе 10 мг/кг перед операцией и 10 мг/кг перед снятием турникета и в дозе 20 мг/кг перед снятием турникета [12]. Кровесберегающий эффект ТК авторы определяли с учетом не только видимых потерь крови, но и рассчитав объем скрытой кровопотери по показателю максимального снижения концентрации Hb в послеоперационном периоде. Кроме того, для определения частоты бессимптомных тромбоэмболических осложнений всем больным после операции выполнена изотопная флебография и сцинтиграфия легких. Как оказалось, суммарный объем кровопотери в группах больных, получивших ТК, был достоверно меньше, чем в группе плацебо (785 и 1470 мл соответственно, $p < 0,01$). Наименьшая кровопотеря (211 мл интраоперационно и 528 мл после операции) отмечена в группе больных, получивших ТК до операции и перед снятием турникета, хотя эти различия не были статистически значимыми. Не было выявлено достоверных различий между группами пациентов, получавших ТК в различных режимах и по объему гемотрансфузий, и по числу больных, нуждавшихся в переливании донорских эритроцит-содержащих сред. В то же время все группы с ТК отличались по этим показателям от группы пациентов, получавших плацебо ($p < 0,01$). Ни у одного из обследованных больных авторы не выявили клинических признаков тромбоэмболических осложнений. При использовании флебографии частота тромбозов оказа-

лась довольно высокой (45–48 %), но она не зависела от применения ТК и ее дозы. При этом сканирование легких не выявило специфических изменений ни у одного больного.

В исследовании, проведенном Veien M. и соавт. (2002), участвовали 30 пациентов, оперированных на коленном суставе "под жгутом" в условиях спинальной анестезии и распределенных случайным образом в группу плацебо или в группу получавших ТК [13]. В данном исследовании авторы вводили препарат в дозе 10 мг/кг на заключительном этапе операции и в той же дозе через 3 часа. На всех этапах лечения кровопотеря в группе больных, получавших ТК, была достоверно ниже, чем в группе плацебо. Суммарная кровопотеря составила 409,7 ± 174,9 и 761,7 ± 313,1 мл соответственно ($p < 0,001$) в отсутствие достоверных различий между группами по показателям гемокоагуляции. Ни одному пациенту в группе с ТК не потребовались гемотрансфузии в послеоперационном периоде, в группе с плацебо таких больных было 13 %.

Аналогичную схему введения ТК Good L. и соавт. (2003) использовали при выполнении протезирования коленного сустава 53 больным остеоартрозом [14]. В двойном слепом исследовании 24 пациента получили плацебо, а 27 – ТК (10 мг/кг непосредственно перед снятием турникета и через 3 часа). Кровопотерю рассчитывали с учетом снижения концентрации Hb на 5-й день после операции. По данным этой группы исследователей, применение ТК привело к достоверному уменьшению объема дренажных потерь: 385 (331–586) и 845 (523–990) мл соответственно ($p < 0,001$). Пациенты из группы плацебо получили в среднем 2 (0–2), а из группы ТК – 0 (0–0) ЕД донорской крови ($p < 0,001$). Расчетная кровопотеря составила соответственно 1426 (1135–1977) и 1045 (792–1292) мл ($p < 0,001$). У двух пациентов в каждой группе развился послеоперационный симптоматический тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Среди исследований по эффективности ТК при операциях на коленном суставе два исследования Zohar E. и соавт. (2000, 2004) привлекают особое внимание. В одном из них авторы сравнивали действие ТК не с плацебо-эффектами, а с методом острой нормоволемической гемодилюции (ОНГ) – относительно распространенной методикой кровесбережения в ортопедии [15]. В этом проспективном рандомизированном исследовании участвовали 40 пациентов, разделенных на две группы. Одной группе в течение 30 минут перед снятием турникета проводили внутривенную инфузию ТК в дозе 15 мг/кг, затем инфузию продолжали в течение 12 часов с постоянной скоростью 10 мг/кг/ч. Во второй группе непосредственно перед началом анестезии и операции проводили заготовку аутокрови в объеме, обеспечивающем снижение гематокрита до 28 %, с одновременным замещением крови раствором Рингера–Лактата. В конце операции всю аутокровь возвращали пациенту. Показанием к гемотрансфузиям донорской крови считали снижение гематокрита ниже 27 %. Для оценки тромботической опасности таких методик всем больным перед выпиской выполнена допплерография вен, а в течение 3 месяцев отслежено развитие симптоматических тромбоэмболических осложнений. Как установили авторы исследования, при использовании ОНГ, несмотря на значительный (843 ± 289 мл) объем аутотрансфузии, величина гематокрита в первые трое суток после операции была достоверно ниже, чем при использовании ТК, что привело к достоверному ($p < 0,0008$) различию в объемах и частоте трансфузий донорских эритроцит-содержащих сред. В группе с ОНГ 13 пациентам, нуждавшимся в гемотрансфузиях, было перелито 19 ЕД донорской крови, в то время как в группе с ТК – только двум (по 2 ЕД каждому). Достоверных различий по частоте венозных тромбозов авторы не обнаружили, в течение 3 месяцев после операции тромбоз вен нижней конечности развился у одного больного из группы ОНГ. По заключению авторов при операциях тотального эндопротезирования коленного сустава применение ТК имеет преимущества перед ОНГ, связанные, вероятно, с более благоприятным состоянием гемодинамики и уменьшением потребности в переливаниях донорской крови.

В другом исследовании Zohar E. и соавт. (2004) сравнивали эффективность и безопасность ТК, вводимой внутривенно или внутрь [16]. Восемьдесят пациентов были разделены на 4 группы: в 1-й группе ТК вводили в виде инфузии в дозе 15 мг/кг в течение 30 минут перед снятием турникета, а затем в виде инфузии со скоростью 10 мг/кг/ч в течение 12 часов; во 2-й группе первоначальное введение ТК было таким же, однако инфузия прекращалась через 2 часа после операции (т. е. при переводе больного из палаты пробуждения), а через 6 и 12 часов пациентам внутрь давали еще по 1 г ТК; в 3-й группе за 60 минут до операции больные принимали внутрь 1 г ТК и такую же дозу через каждые 6 часов в течение 18 часов; 4-я группа была контрольной. Все больные были оперированы в условиях общей анестезии и все получали эноксапарин по 40 мг/сут для профилактики тромбоэмболических осложнений. Дренажные потери в течение первых 12 часов после операции оказались максимальными в контрольной группе (249 ± 130 мл), но достоверно отличались только от потерь в группах, где ТК вводили внутривенно (121 ± 81 и 110 ± 38 мл), в то время как при приеме препарата внутрь его влияния на темп и объем кровопотери не обнаруживали (231 ± 138 мл). Авторы связывают эти отличия с фармакологическими свойствами препарата, действие которого при приеме внутрь достигает своего максимума через 2 часа и к этапу

снятия турникета (т. е. к моменту максимальной активации фибринолиза) уже оказывается недостаточным. Следует отметить, однако, что по всем остальным сравниваемым показателям (объем дренажных потерь, динамика гематокрита, потребность в гемотрансфузиях и число больных, нуждающихся в трансфузиях) через 12 часов после операции и в последующем все три группы пациентов, получавших ТК, достоверно отличались от контрольной, при этом различия уже не зависели от режима приема препарата.

Alvarez J.C. и соавт. (2007) изучали эффекты ТК в условиях, когда при операциях протезирования коленного сустава применялись и другие методы кровесбережения [17]. В двойное слепое исследование авторы включили 95 пациентов, из них 46 во время операции болюсно введено 10 мг/кг ТК, а затем ее введение было продолжено в виде внутривенной инфузии со скоростью 1 мг/кг/ч. При лечении 33 (34,7 %) пациентов применялись дополнительные методы кровесбережения: заготовка аутокрови (12), рекомбинантный эритропоэтин (6 %), препараты железа (15 %), системы для реинфузии дренажных потерь (100 %). Объем кровопотери авторы рассчитывали с учетом скрытых потерь по концентрации Hb на 4-е сутки послеоперационного периода. Общий объем кровопотери в группе с ТК составил 1301 ± 621 против 1744 ± 804 мл в контроле ($p < 0,05$). Только двум пациентам из получавших ТК (4 %) и 36 (73 %) – в контроле потребовалась реинфузия крови из дренажных систем ($p < 0,0001$). Тромбоэмболических осложнений авторы не отметили.

Molloy D.O. и соавт. (2007) изучали в проспективном рандомизированном открытом исследовании клинические результаты интраоперационного введения ТК в дозе 500 мг (за 5 минут до снятия турникета) с последующим повторным введением через 3 часа [18]. Авторы отметили небольшое, но статистически значимое ($p = 0,041$) уменьшение объема расчетной кровопотери: 1225 (580 – 2027) против 1415 (801 – 2319) мл.

Таким образом, к настоящему времени в мире выполнено достаточно исследований, свидетельствующих о том, что плановое использование ТК при операциях протезирования коленного сустава обеспечивает статистически значимый кровесберегающий эффект, позволяет уменьшить объем дренажных потерь и потребность больных в переливании донорских эритроцит-содержащих сред. При этом большинство исследований является небольшим по объему и очень редко включает более 100 пациентов. Это очень важное обстоятельство, поскольку, по законам статистики, число испытуемых определяется необходимостью достоверно подтвердить или отвергнуть различия между группами. Небольшое число наблюдений в этих исследованиях свидетельствует о том, что кровесберегающий эффект транексамовой кислоты быстро становится очевидным и статистически значимым.

Не менее важными для практического использования ТК при эндопротезировании коленного сустава являются и некоторые другие выводы, которые можно сделать, проанализировав результаты этих исследований, 11 из которых были включены в мета-анализ Zufferey P. и соавт. [6]. Как отмечают авторы мета-анализа, практически в каждом исследовании использовалась своя оригинальная схема введения ТК. Например, во время операции доза составляла от 10 до 135 мг/кг. Еще меньшей доза ТК была в более позднем исследовании (Molloy D.O. и соавт., 2007), но в этом случае эффективность препарата оказалась ниже, чем в предшествующих исследованиях. Различным был и срок применения ТК. До операции его назначали редко, и такая методика себя не оправдала. Наиболее логичным и эффективным оказался способ введения препарата непосредственно перед снятием турникета, т. е. в момент максимальной активизации фибринолиза. При этом повторные болюсные внутривенные введения ТК в течение 3–6 часов и даже 3 суток, его использование в виде длительной (до 12 часов) постоянной инфузии или прием ТК внутрь практически не различались по своему эффекту. С учетом этих данных наиболее рациональной для большинства больных схемой введения ТК при протезировании коленного сустава, вероятно, является схема однократного внутривенного введения препарата в дозе 15 мг/кг непосредственно перед снятием турникета.

Следует отметить также, что авторы выполненных к настоящему времени исследований применяли ТК при проведении операций в условиях как регионарной, так и общей анестезии, сочетали ее назначение с применением других методов кровесбережения, использованием для профилактики тромбоэмболических осложнений низкомолекулярных гепаринов в периоперационном периоде и не отметили каких-либо связанных с этими обстоятельствами особенностей действия препарата. Не было выявлено влияния ТК на частоту послеоперационных тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, применение ТК при операциях эндопротезирования коленного сустава можно рассматривать как перспективный способ уменьшения кровопотери и снижения потребности больных в трансфузиях донорской крови. Конечно, некоторые вопросы практического применения ТК в ортопедии, как и в других областях хирургии, остаются нерешенными, однако в целом факт появления этого препарата в России (Транексам, МИР-ФАРМ) можно рассматривать как важный и полезный шаг, расширяющий возможности выбора врачом методов уменьшения кровопотери, снижения потребности в гемотрансфузиях и, соответственно, улучшающий результаты лечения пациентов различного профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lemaire R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery. J Bone Joint Surg Br 2008;90-B(9):1128–36.*
2. *Ellis MH, Fredman B, Zohar E, et al. The effect of tourniquet application, tranexamic acid, and desmopressin on the procoagulant and fibrinolytic systems during total knee replacement. J Clin Anesth 2001;13:509–13.*
3. *Mahdy M, Webster NR. Perioperative systemic haemostatic agents. Br J Anaesth 2004;93(6):842–58.*
4. *Henry DA, Carless PA, Moxey A,. et al. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4.*
5. *Clinical Randomisation of tranexamic acid in Significant Haemorrhage (CRASH-2) // http://www.hta.ac.uk/1604*
6. *Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, et al. Do Antifibrinolytics Reduce Allogeneic Blood Transfusion in Orthopedic Surgery? Anesthesiology 2006;105(5):1034–46.*
7. *Hiippala ST, Strid L, Wennerstrand M, et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. Br J Anaesth 1995;74:534–37.*
8. *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;78:434–40.*
9. *Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. Anesth Analg 1997;84:839–44.*
10. *Jansen AJ, Andreica S, Claeys M, et al. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. Br J Anaesth 1999;83:596–601.*
11. *Engel JM, Hohaus T, Ruwoldt R, et al. Regional hemostatic status and blood requirements after total knee arthroplasty with and without tranexamic acid or aprotinin. Anesth Analg 2001;92:775–80.*
12. *Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. J Bone Joint Surg Br 2001;83:702–05.*
13. *Veien M, Sorensen JV, Madsen F, et al. Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement: A randomized, controlled study. Acta Anaesthesiol Scand 2002;46:1206–11.*
14. *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;90:596–99.*
15. *Zohar E, Fredman B, Ellis M, et al. A comparative study of the postoperative allogeneic blood-sparing effect of tranexamic acid versus acute normovolemic hemodilution after total knee replacement. Anesth Analg 2000;91:1679–83.*
16. *Zohar E, Ellis M, Ifrach N, et al. The postoperative blood-sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement. Anesth Analg 2004;99:1679–83.*
17. *Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, et al. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. Rev Esp Anestesiol Reanim 2008;55(2):75–80.*
18. *Molloy DO, Archbold HAP, Ogonda L, et al. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement. J Bone Joint Surg Br 2008;89-B(3):306–09.*