

Аспекти застосування транексамової кислоти в пацієнтів із політравмою

Резюме. *Актуальність.* У статті проаналізовано особливості застосування транексамової кислоти в пацієнтів із політравмою. **Мета дослідження:** вивчити дані літератури щодо ефективності застосування транексамової кислоти в пацієнтів із політравмою та проаналізувати частоту переливання компонентів крові в пацієнтів із політравмою залежно від часу призначення транексамової кислоти після отримання травми. **Матеріали та методи.** Проведене ретроспективне когортне дослідження, до якого було включено 40 пацієнтів віком від 22 до 56 років із політравмою. Усіх пацієнтів було розподілено на 2 групи: I група — пацієнти, в яких застосовували транексамову кислоту до 3 годин після виникнення політравми, та II група — хворі, які приймали транексамову кислоту в часовому проміжку 3–8 годин після виникнення політравми. **Результати.** Основною багатofакторною умовою для виникнення ранньої коагулопатії в пацієнтів із політравмою є поєднання шоку, спричиненого кровотечею, та ушкодження тканин, що призводить до генерації тромбін-тромбомодулінового комплексу, активації антикоагулянтної та фібринолітичної систем. У пацієнтів, включених до аналізу даних у нашому дослідженні, основними причинами політравми були: дорожньо-транспортна пригода — у 34 пацієнтів (85 %), падіння з висоти — у 6 пацієнтів (15 %). Середній вік пацієнтів I групи становив $39,2 \pm 17,3$ року, у II групі — $41,9 \pm 12,8$ року. До дослідження увійшли 29 чоловіків та 11 жінок. Не виявлено вірогідних відмінностей у тяжкості стану, структурі компонентів поліорганної недостатності, антропометричних характеристиках пацієнтів обох груп. Ми встановили, що в I групі пацієнтів переливання еритроцитарної маси та свіжозамороженої плазми проводили в 14 випадках із 26, що становило 53 % від усіх випадків політравми в даній групі. У II групі пацієнтів переливання компонентів крові проводили в 9 випадках із 14, тобто в 64 % від усіх випадків із даної групи. Відповідно, частота переливання компонентів крові в пацієнтів II групи на 11 % вище порівняно з пацієнтами I групи ($p \geq 0,05$). **Висновки.** Отримані нами попередні результати свідчать, що введення транексамової кислоти до 3 годин після виникнення політравми може знижувати частоту гемотрансфузій.

Ключові слова: політравма; кровотеча; транексамова кислота

Вступ

Відомо, що неконтрольована посттравматична кровотеча залишається провідною причиною смерті в пацієнтів із політравмою, а в третини цих пацієнтів при надходженні в стаціонар діагностують коагулопатію [1]. Вона є складовою «тріади смерті», до якої також входять такі патофізіологічні процеси, як гіпотермія й ацидоз. У тих пацієнтів, у яких розвивається коагуло-

патична кровотеча на тлі патологічної тріади політравми, летальність становить близько 90 % [2].

Метою дослідження було вивчити дані літератури щодо ефективності застосування транексамової кислоти в пацієнтів із політравмою та проаналізувати частоту переливання компонентів крові в пацієнтів із політравмою, залежно від часу призначення транексамової кислоти після отримання травми.

Матеріали та методи

До дослідження було включено 40 пацієнтів віком від 22 до 56 років, які перебували на лікуванні у відділенні анестезіології з ліжками інтенсивної терапії КНП «8-ма міська клінічна лікарня» м. Львова в період із 01.01.2018 р. по 31.12.2018 р. із діагнозом «політравма». Дизайн дослідження — ретроспективне когортне. Для аналізу показників пацієнти були ретроспективно розподілені на дві групи, що вірогідно не відрізнялися між собою за такими показниками, як вік, стать, тяжкість стану, ступінь крововтрати. Обчислення проводили з використанням пакета прикладних статистичних програм Microsoft Excel (2016). Різницю показників вважали вірогідною при значенні $p < 0,05$.

До I групи увійшли 26 пацієнтів із політравмою, транексамова кислота яким була введена до 3 годин після травми, до II групи — 14 пацієнтів із політравмою, транексамова кислота яким була введена в проміжок від 3 до 8 годин після травми. Жоден пацієнт не отримав транексамову кислоту на догоспітальному етапі. Критерії включення в дослідження: пацієнти з політравмою, крововтрата яких становила більше 500 мл, що супроводжувалось тахікардією більше 120 уд/хв, вік від 18 до 60 років. Критеріями виключення з дослідження були наявність вроджених порушень у системі гемостазу та агональний стан при надходженні на лікування.

Результати та обговорення

Основними багатofакторними умовами для виникнення ранньої коагулопатії в пацієнтів із політравмою є поєднання шоку, спричиненого кровотечею, та ушкодження тканин, що призводить до генерації тромбін-тромбомодулінового комплексу, активації антикоагулянтної та фібринолітичної систем [3]. Згідно з даними міжнародного рандомізованого дослідження CRASH-2, в якому брали участь 13 273 пацієнти з травматичними кровотечами, було виявлено, що застосування транексамової кислоти

значно знижує рівень летальності [4]. Тому актуальним питанням є часові межі доцільного застосування транексамової кислоти на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах надання допомоги пацієнтам із політравмою. З аналізу інформації, що надають бригади екстреної медичної допомоги, які доставляють пацієнта до лікарні, відомо, що близько 90 % всіх пацієнтів не отримують транексамової кислоти на догоспітальному етапі. Разом із тим до оснащення бригад входить даний препарат, тому жодних перешкод для його раннього застосування в Україні немає. Але проблема залишається не вирішеною на рівні кожного конкретного пацієнта — він не отримує раннього призначення транексамової кислоти, в кращому разі даний препарат буде введено на госпітальному етапі. Таким чином, питання про час застосування транексамової кислоти після отримання пацієнтом політравми з кровотечею залишається актуальним та не вирішеним в Україні.

Відомо, що транексамова кислота є синтетичним аналогом лізину, котрий інгібує перетворення плазміногену в плазмін, а у високих дозах знижує активність самого плазміну. Внаслідок цього відбувається пригнічення лізису згустка і, відповідно, знижується ризик розвитку вторинної кровотечі в першу добу після формування тромба в ділянках ушкодження тканин. Активність транексамової кислоти значно вища (приблизно в 10 разів) порівняно з амінокапроною кислотою [5].

Серед пацієнтів, включених до аналізу даних у нашому дослідженні, основними причинами політравми були: дорожньо-транспортна пригода — у 34 пацієнтів (85 %), падіння з висоти — у 6 пацієнтів (15 %). Середній вік пацієнтів I групи становив $39,2 \pm 17,3$ року, в II групі — $41,9 \pm 12,8$ року. До дослідження увійшли 29 чоловіків та 11 жінок. Не виявлено вірогідних відмінностей у тяжкості стану, структурі компонентів поліорганної недостатності, антропометричних характеристиках пацієнтів обох груп.

Ми встановили (рис. 1), що в I групі пацієнтів переливання еритроцитарної маси та свіжозамороженої плазми проводили в 14 випадках із 26, що становило 53 % від усіх випадків політравми в даній групі. У II групі пацієнтів переливання компонентів крові проводили у 9 випадках із 14, тобто в 64 % від усіх випадків із даної групи. Відповідно, частота переливання компонентів крові в пацієнтів II групи на 11 % вища порівняно з пацієнтами I групи ($p \geq 0,05$).

Аналіз даних дослідження CRASH-2 засвідчив, що раннє введення транексамової кислоти (≤ 1 год після травми) знижує ризик смерті внаслідок крововтрати на 2,5 %, у проміжку між 1-ю та 3-ю годинами після травми — лише на 1,3 %, а через 3 години — збільшує ризик смерті внаслідок кровотечі на 1,3 % [6]. Згідно з європейськими рекомендаціями з менеджменту масивних кровотеч та коагулопатій внаслідок травм [7], не рекомендується введення транексамової кислоти вже через 3 години після травми, а в нашому дослідженні такі випадки були — 14 із 40

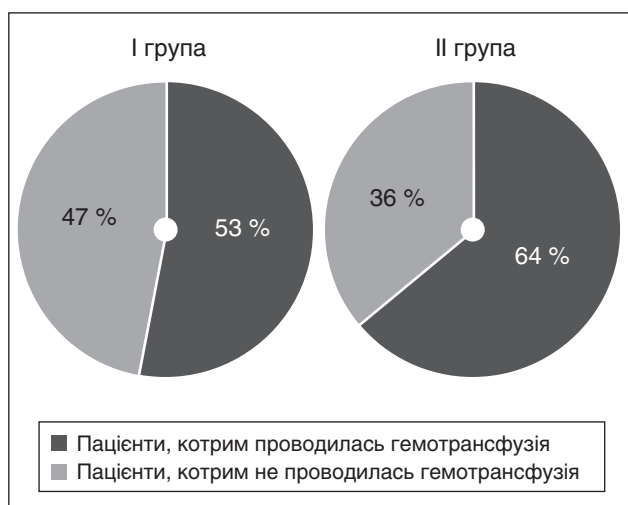


Рисунок 1. Частота переливання компонентів крові в пацієнтів I та II груп

(35 %). За літературними даними, найкращий результат від застосування транексамової кислоти спостерігається в пацієнтів, яким вона була введена як найшвидше, а її ефективність зменшується на 10 % кожні наступні 15 хв від моменту отримання травми [8]. Вищенаведені рекомендації можуть здаватись очевидними у світлі доказів ефективності, проте існують автори, котрі пропонують вводити транексамову кислоту тільки найтяжчим пацієнтам із політравмою. Наприклад, у пацієнтів із коагулопатією, індукованою політравмою, Napolitano та ін. автори рекомендують застосовувати транексамову кислоту лише «у дорослих пацієнтів із політравмою з тяжким геморагічним шоком (систоличний артеріальний тиск ≤ 75 мм рт.ст.), з наявними предикторами фібринолізу або з відомим фібринолізом за допомогою тромбеластографії (LY30 > 3 %)» [9]. У реаліях нашої клінічної практики визначення активності фібринолізу часто є недоступним, тому варто враховувати власне клінічні показання до застосування даного препарату в пацієнтів із геморагічним шоком внаслідок політравми. З урахуванням того, що транексамова кислота зменшує частоту виникнення повторних кровотеч, а її раннє введення є ефективним, інші автори стверджують, що потрібно вводити її ще до того часу, коли артеріальний тиск знизиться до небезпечно низького рівня. Пацієнти з високим ризиком смерті мають найкращі результати від використання транексамової кислоти, оскільки абсолютні переваги зростають із збільшенням ризику [10]. Окрім того, варто пам'ятати, що якщо травматична кровотеча триває й артеріальний тиск знижується, це може призвести до порочного кола гіперперфузії тканин та гіпоксії, що призведе до дефекту згортання крові та тяжчої кровотечі. Адже відомо, що тканинний активатор плазміногену (t-PA) зберігається всередині ендотелію судин у секреторних органелах, так званих тільцях Вайбеля — Паладе. Оскільки судинний ендотелій містить попередньо сформовані запаси t-PA, фібриноліз може розвинути швидко у відповідь на фібринолітичні тригери. Низка стимулів може викликати вивільнення t-PA з тілець Вайбеля — Паладе, включаючи гіпоксію, травму чи медіатори запалення. Гіперперфузія тканини може спричинити масивне вивільнення t-PA, що призведе до системного фібринолізу [11]. Проаналізувавши дані дослідження Cal-PAT, стає очевидним, що введення транексамової кислоти на догоспітальному етапі знижує введення загального обсягу препаратів крові на три одиниці, що значно знижує вартість лікування даного пацієнта [12].

Таким чином, дані літератури й отримані нами дані є визначальними щодо вибору стратегії введення транексамової кислоти при політравмі. Слід вживати ранні заходи щодо зменшення кровотечі, а раннє введення транексамової кислоти може знижувати частоту гемотрансфузій та, відповідно, фармакоекономічну складову лікування пацієнта, а також дозволить зменшити кількість ускладнень, що асоційовані з трансфузіями продуктів крові.

Висновки

Отримані нами попередні результати свідчать, що введення транексамової кислоти до 3 годин після виникнення політравми може знижувати частоту гемотрансфузій.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Davenport R.A., Guerreiro M., Frith D. et al. Activated protein C drives the hyperfibrinolysis of acute traumatic coagulopathy. *Anesthesiology*. 2017. 126(1). 115–127.
2. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D. et al. How to control the coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology*. 2013. 30. Suppl. 51. 92.
3. Hagemo J.S., Stanworth S., Juffermans N.P. et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenemia in trauma: a multicenter observational study. *Crit. Care*. 2014. 18(2). 52.
4. Roberts I., Shakur H., Coats T. et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol. Assess.* 2013. 17(10). 1–79.
5. Pabinger I., Fries D., Schochl H., Streif W., Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2017 May. 129(9, 10). 303–316.
6. Roberts I., Shakur H., Afolabi A. et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011. 377(9771). 1096–1101, e1091–1092. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60278-X.
7. Spanh D.F., Bouillon B., Cerny V. et al. The European guideline on management bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical Care*. 2019.
8. Gayet-Ageron A., Prieto-Merino D., Ker K. et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet*. 2018. 391(10116). 125–132.
9. Napolitano L., Cohen M., Cotton B., Schreiber M., Moore E. Tranexamic acid in trauma: how should we use it? *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013. 74. 1575–1586.
10. Ker K., Prieto-Merino D., Roberts I. Systematic review, metaanalysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *B. J. Surg.* 2013. 100. 1271–1279.
11. Lowenstein C.J., Morrell C.N., Yamakuchi M. Regulation of Weibel-Palade body exocytosis. *Trends Cardiovasc. Med.* 2005. 15. 302–308.
12. Neeki M.M., Dong F., Toy J. et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Prehospital Traumatic Hemorrhagic Shock: Outcomes of the Cal-PAT Study. *West J. Emerg. Med.* 2017. 18(4). 673–683. doi: 10.5811/westjem.2017.2.32044.

Отримано/Received 01.02.2020

Рецензовано/Revised 07.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 17.07.2020 ■

Вышинская М.Б.

Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, г. Львов, Украина

Аспекты применения транексамовой кислоты у пациентов с политравмой

Резюме. Актуальность. В статье проанализированы особенности применения транексамовой кислоты у пациентов с политравмой. **Цель исследования:** изучить данные литературы об эффективности применения транексамовой кислоты у пациентов с политравмой и проанализировать частоту переливания компонентов крови у пациентов с политравмой в зависимости от времени назначения транексамовой кислоты после получения травмы. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое были включены 40 пациентов в возрасте от 22 до 56 лет с политравмой. Всех пациентов разделили на 2 группы: I группа — пациенты, у которых применяли транексамовую кислоту до 3 часов после возникновения политравмы, и II группа — больные, которые принимали транексамовую кислоту во временном промежутке 3–8 часов после возникновения политравмы. **Результаты.** Основным многофакторным условием для возникновения ранней коагулопатии у пациентов с политравмой является сочетание шока, вызванного кровотечением, и повреждения тканей, что приводит к генерации тромбин-тромбомодулинового комплекса, активации антикоагулянтной и фибринолитической систем. У пациентов, включенных в анализ данных в нашем исследовании, основ-

ными причинами политравмы были: дорожно-транспортное происшествие — у 34 пациентов (85 %), падение с высоты — у 6 пациентов (15 %). Средний возраст пациентов I группы составил $39,2 \pm 17,3$ года, во II группе — $41,9 \pm 12,8$ года. В исследование вошли 29 мужчин и 11 женщин. Не выявлено достоверных различий в тяжести состояния, структуре компонентов полиорганной недостаточности, антропометрических характеристиках пациентов обеих групп. Мы установили, что в I группе пациентов переливание эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы проводили в 14 случаях из 26, что составило 53 % от всех случаев политравмы в данной группе. Во II группе пациентов переливание компонентов крови проводили в 9 случаях из 14, то есть в 64 % от всех случаев из данной группы. Соответственно, частота переливания компонентов крови у пациентов II группы на 11 % выше по сравнению с пациентами I группы ($p \geq 0,05$). **Выводы.** Полученные нами предварительные результаты свидетельствуют, что введение транексамовой кислоты до 3 часов после возникновения политравмы может снижать частоту гемотрансфузий.

Ключевые слова: политравма; кровотечение; транексамовая кислота

M.B. Vyshynska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Aspects of tranexamic acid use in patients with severe trauma

Abstract. Background. The article analyzes the impact of tranexamic acid use on the frequency of transfusion of blood components in patients with polytrauma. The purpose of our study was to find out the literature data on the use of tranexamic acid in patients with polytrauma and to analyze the frequency of blood components transfusion in patients with polytrauma, depending on time after injury onset. **Materials and methods.** We completed a retrospective cohort study and included 40 patients aged 22–56 years old with polytrauma. All patients were divided into group I — those who received tranexamic acid up to 3 hours after the onset of polytrauma and group II — tranexamic acid was administered within 3–8 hours after the onset of polytrauma. **Results.** The main multifactorial factors which lead to early coagulopathy in patients with polytrauma are the combination of hemorrhagic shock and tissue injury, which leads to the generation of a thrombin-thrombomodulin complex, activation of anticoagulant and fibrinolytic systems. Among the patients

included in the data analysis in our study, the main causes of polytrauma were: traffic accidents — in 34 patients (85 %), falls from a height — in 6 patients (15 %). The mean age of patients in group I was 39.2 ± 17.3 years, in group II — 41.9 ± 12.8 years ($p = 0.23$). The study included 29 men and 11 women. There were no significant differences in the injury severity, the components of multiple organ failure, and anthropometric characteristics in both groups. We found that in group I, transfusions of erythrocyte mass and fresh frozen plasma were performed in 14 cases out of 26 (53 % of all cases of polytrauma in this group). In group II blood transfusions were completed in 9 cases of 14 (64 % of all cases in this group). The rate of transfusion of blood components in group II was 11 % higher than in group I ($p \geq 0.05$). **Conclusions.** Our preliminary findings indicate that the administration of tranexamic acid up to 3 hours after polytrauma may reduce the incidence of hemotransfusions.

Keywords: polytrauma; bleeding; tranexamic acid