

РОЛЬ АНТИФИБРИНОЛИТИКОВ (ТРАНЕКСАМ) В СОВРЕМЕННОЙ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Собещук М. А.

Научный руководитель старший преподаватель цикла подготовки и переподготовки военных фельдшеров, п/п-к м/с Каштанова Т. Г.

Кафедра организации медицинского обеспечения войск и экстремальной
медицины

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Ключевые слова. антифибринолитические средства, острая кровопотеря, транексамовая кислота

Key words: Antifibrinolytic agents, blood loss, tranexamic acid.

Резюме: Данный обзор зарубежной литературы посвящен современным возможностям применения антифибринолитических средств (транексама) в экстренной медицине, их эффективности и безопасности. В обзоре освещены результаты CRASH-2 и ряда других исследований.

Resume : The review covers the modern aspects of antifibrinolytic agents (tranexam) in emergency medicine, their efficiency and safety. The review deals with questions in CRASH-2 and other trials

Актуальность. Несмотря на достижения в области современных медицинских технологий, некомпенсированная кровопотеря остается ведущей причиной летальных исходов в экстренной хирургии [1,2]. В нашей стране в клинической практике используют две группы ингибиторов протеолиза — естественные ингибиторы (апротинин и его аналоги) и синтетические ингибиторы (ε-аминокапроновая кислота, транексамовая кислота). Транексамовая кислота — транс-4-(аминометил) циклогексанкарбоновая кислота — ингибирует фибринолиз, конкурентно угнетая активатор плазминогена, в высоких дозах связывает плазмин и удлиняет тромбиновое время. Транексамовая кислота (ТК) обратимо блокирует эффект плазминогена и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов на поверхность тромба [3], тормозит образование кининов и других пептидов, участвующих в воспалительных и аллергических реакциях. ТК легко проходит гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Не менее 95% препарата выделяется почками преимущественно в неизменном виде. В отличие от апротинина, применение ТК не увеличивает риск инфаркта миокарда, почечной недостаточности, сердечной недостаточности или нарушений мозгового кровообращения [4,5], 30-дневная летальность апротинина на 50% превышала аналогичный показатель у ТК (табл. 1). Кардиогенные причины смерти выявили у 3,2% в группе апротинина и только у 1,3% пациентов в группе ТК.

Таблица 1. – Массивная кровопотеря и летальность: результаты BART (ОР, 95% ДИ)

Параметр	Апротинин vs транексамовая кислота
Массивная кровопотеря	0,79 (0,59–1,05)
30-дневная летальность	1,55 (0,99–2,42)

Кардиогенные причины смерти	2,47 (1,19–5,10)
-----------------------------	------------------

Цель: Обозначить роль антифибринолитиков (транексама) в медицине экстремальных ситуаций.

Задачи: 1. Рассмотреть роль антифибринолитиков в медицине экстремальных ситуаций на примере транексама. 2. Определить эффективность транексама в экстремальных ситуациях.

Материалы и методы: Особое место в исследованиях ТК занимает CRASH-2 (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2) — плацебоконтролируемое исследование, которое проводили в течение 4 лет в 274 стационарах в 40 странах мира. В нем участвовали 20 211 больных с травмами, осложненными кровопотерей.

Результаты и их обсуждение: При раннем назначении ТК уменьшается риск летальных исходов у больных с травмами (ОР 0,91, 95% ДИ 0,85–0,97, $p=0,0035$), положительный эффект от лечения препаратом проявляется только при его использовании в первые 3 часа после травмы. При применении ТК снижается частота летальных исходов от кровотечения (ОР 0,85; 95% ДИ 0,76–0,96, $p=0,0077$) (табл. 2). Так, в группе ТК от продолжающегося кровотечения умерли 489 (4,9%) человек, а в плацебо- группе — 574 (5,7%). Важно, что летальность при использовании ТК снижается только при раннем начале лечения (до 3 ч после травмы), позднее использование транексамовой кислоты увеличивает риск осложнений (табл. 3). [6]

Таблица 2. – Летальность и ее причины (по материалам CRASH-2)

Причина смерти	Транексамовая кислота (n=10060)	Плацебо (n=10067)	ОР (95% ДИ)	р значение (двустороннее)
Все случаи	1463 (14,5%)	1613 (16,0%)	0,91(0,85–0,97)	0,0035
Кровотечение	489 (4,9%)	574 (5,7%)	0,85(0,76–0,96)	0,0077
Тромбоз сосудов (включая инфаркт миокарда, инсульт и тромбоэмболию легочной артерии)	33 (0,3%)	48 (0,5%)	0,69(0,44–1,07)	0,096
Полиорганная дисфункция	209 (2,1%)	233 (2,3%)	0,90(0,87–1,08)	0,25

Черепно-мозговая травма	603 (6,0%)	621 (6,2%)	0,97(0,87–1,08)	0,60
Прочие причины	129 (1,3%)	137 (1,4%)	0,94(0,74–1,20)	0,63

Таблица 3. – Частота осложнений при использовании транексамовой кислоты (по материалам CRASH-2)

Параметр	Транексамовая кислота (n=10060)	Плацебо (n=10067)	ОР (95% ДИ)	p (двустороннее значение)
Тромбозы, включая летальные случаи				
Все случаи	168 (1,7%;)	201 (2,0%)	0,84 (0,68-1,02)	0,084
Инфаркт миокарда	35 (0,3%)	55 (0,5%)	0,64 (0,42-0,97)	0,035
Инсульт	57 (0,6%)	66 (0,7%)	0,86 (0,61-1,23)	0,42
Тромбоэмболия легочной артерии	72 (0,7%)	71 (0,7%)	1,01 (0,73-1,41)	0,93
Тромбозы глубоких вен	40 (0,4%)	41 (0,4%)	0,98 (0,63-1,51)	0,91
Потребность в гемотрансфузии и хирургических вмешательствах				
Потребность в трансфузии	5067 (50,4%)	5160 (51,3%)	0,98 (0,96-1,01)	0,21
Потребность в хирургических вмешательствах	4814 (47,9%)	4836 (48,0%)	1,00 (0,97-1,03)	0,79
Нейрохирургия	1040 (10,3%)	1059 (10,5%)	0,98 (0,91-1,07)	0,67
Торакальная хирургия	1518 (15,1%)	1525 (15,1%)	1,00 (0,93-1,06)	0,91
Абдоминальная хирургия	2487 (24,7%)	2555 (25,4%)	0,97 (0,93-1,02)	0,28
Таз	683 (6,8%)	648 (6,4%)	1,05 (0,95-1,17)	0,31
Количество стандартных доз эритроцитов	3 (2-6)	3 (2-6)	-	0,59

ТК способствовала быстрой остановке желудочно-кишечных кровотечений и предотвращала рецидивы, в том числе у больных с портальной гипертензией и эктазиями в антральном отделе желудка [7], а также у находящихся на хроническом диализе [8]. Это позволило рекомендовать ТК при хирургическом и консервативном лечении больных с высоким риском кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [9]. В настоящее время большинство руководств и рекомендаций по ведению пациентов с травмой, осложненной массивной кровопотерей, опираются на данные CRASH-2 и рекомендуют применять ТК при острой массивной кровопотере и/или признаках коагулопатии.

Выводы: Транексамовая кислота выступает в качестве эффективного средства коррекции нарушений коагуляции на ранних сроках лечения травм, осложненных массивной кровопотерей. Применение транексамовой кислоты повышает выживаемость пациентов с тяжелыми сочетанными травмами, осложненными массивной кровопотерей. Так же, назначение транексамовой кислоты в течении 3-х часов после травмы не увеличивает риск тромбоэмболических или других осложнений.

Литература

1. World Health Organisation: cause-specific mortality and morbidity // www.who.int URL: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Table2.pdf (дата обращения: 7.10.2018)
2. Epidemiology of urban trauma deaths: a comprehensive reassessment 10 years later / Cothren C. C., Moore E. E., Hedegaard H. B. et al // *World J. of Surgery*. — 2007. — Vol. 31. — P. 1507–1511.
3. Plasminogen on the surfaces of fibrin clots prevent adhesion of leukocytes and platelets / Lishko V. K., Yermolenko I. S., Ugarova T. P. Et all // *J. of Thrombosis and Haemostasis*. — 2010. — Vol. 8, № 2. — P. 799–807.
4. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery / Mangano D. T., Tudor I. C., Dietzel C. et all // *New Engl. J. of Medicine*. — 2006. — Vol. 354. — P. 353–365.
5. Pharmacological strategies to decrease excessive bloodloss in cardiac surgery / Levi M., Cromheecke M., De Jonge E. et al. // *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. — 2001. — Vol. 3, № 6. — P. 13–22.
6. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial // *Lancet*. — 2011. — Vol. 377. — P. 1096–1101.
7. Tranexamic acid for severe bleeding gastric antral vascular ectasia in cirrhosis / McCormick P. A. et al. // *Gut*. — 1998. — Vol. 42. — P. 750–752.
8. Tranexamic acid is beneficial as adjunctive therapy in treating major upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients / Sabovic M. et al. // *Nephrol Dial Transplant*. — 2003. — Vol. 18. — P. 1388–1391.
9. Drug treatments in upper gastrointestinal bleeding: value of endoscopic findings as surrogate end points / Hawkey G. M. et al. // *Gut*. — 2001. — Vol. 49. — P. 372–379.