

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) | p (двустороннее значение) |
|--|---------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------|
| 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.