

TRANEKSAMINSKA KISLINA, PREVEČ ZAPOSTAVLJENA?

TRANEXAMIC ACID, TOO NEGLECTED?

Urban Pristovnik

*Reševalna postaja, Zdravstveni dom Šmarje pri Jelšah, Celjska cesta 16, 3240
Šmarje pri Jelšah*

Izvleček

Poškodbe so vodilni vzrok smrti in invalidnosti po vsem svetu. Tako v vojski kot v civilnem okolju ostaja krvavitev eden najpogostejših vzrokov smrti ob poškodbi, ki bi jo bilo mogoče preprečiti. Ravno zato je v zadnjih letih veliko zanimanja za uporabo antifibrinolitčnih sredstev za preprečevanje hemoragične smrti pri bolnikih s hudimi poškodbami. Eno teh sredstev je traneksaminska kislina (v nadaljevanju TXA), ki spada v skupino zdravil, imenovanih antihemoragiki in antifibrinolitiki ter je zdravilo, ki se že vrsto let uporablja za pomoč pri obvladovanju spontanih krvavitev pri bolnikih s hemofilijo, uporablja pa se tudi v bojnih okoljih za obvladovanje hudih krvavitev in vzpostavljanju hemostaze pri operacijah. Zaradi podobnosti v hemostatskih odzivih pri poškodovancih, se je uporaba TXA začela raziskovati tudi na področju travme. Več raziskav je potrdilo pozitiven vpliv TXA na zmanjšanje smrtnosti pri poškodovancih zaradi krvavitve. Za dokazane ugodne učinke je potrebna čim hitrejša aplikacija znotraj treh ur od poškodbe, zato je za zadostitev časovnih kriterijev pomembna prepoznavna in aplikacija TXA v prehospitlnem okolju.

Ključne besede: traneksaminska kislina, poškodba, krvavitev, antihemoragiki, antifibrinolitiki

Abstract

Injuries are the leading cause of death and disability worldwide. In both, the military and civilian settings, bleeding remains one of the most common causes of death, that can be prevented after injury. For this reason, in recent years there has been a lot of interest in the use of antifibrinolytic agents to prevent haemorrhagic death in patients with severe injuries. Several studies have confirmed the positive impact of TXA on reducing mortality in bleeding victims. For proven beneficial effect, it is necessary to apply TXA as quick as possible within three hours from the injury. In order to meet the time criteria, it is important to recognize and apply TXA in the prehospital environment.

Keywords: tranexamic acid, injury, bleeding, antihemorrhagics, antifibrinolytics

UVOD

Travma je glavni vzrok smrti na splošno v svetu. Vsako leto zaradi poškodb umre približno 5,8 milijonov ljudi, mnogi po prihodu v bolnišnico (J. Ramirez, et al., 2016). Pri poškodovancih tako v vojski, kot tudi med civilisti, krvavitev še vedno ostaja najpogostejši vzrok smrti, ki ga je mogoče preprečiti pri poškodovancu. V zadnjih letih se je povečalo zanimanje za uporabo antifibrinolitčnih zdravil za preprečitev smrti zaradi izkrvavitve pri poškodovancih (J. Ramirez, et al., 2016). TXA je antifibrinolitčno zdravilo, ki se že vrsto let uporablja za pomoč pri obvladovanju spontanih krvavitev pri

bolnikih s hemofilijo. To sredstvo se uporablja tudi v bojnih okoljih za obvladovanje hudih krvavitev (L. Alson, et al., 2020). Obeti randomiziranih raziskav MATTERS in CRASH-2 pa nakazujejo, da aplikacija TXA izboljša preživetje pri poškodovancih s krvavitvami, tako v vojni medicini, kot tudi med civilisti (J. Ramirez, et al., 2016). Namen tega prispevka je predstaviti TXA, njeno uporabo, stranske učinke in s tem povečati znanje o uporabnosti zdravila v klinični praksi.

MEHANIZEM DELOVANJA TXA IN INDIKACIJE

Ob krvavitvi pride v telesu do kaskade reakcij, imenovanih koagulacijska kaskada, katere rezultat je tvorba krvnega strdka. Sočasno z nastankom strdka pa se v telesu zaradi tveganja za večjo trombozo, prične proces fibrinolize, v katerem encim plazmin raztaplja ta strdek. Plazmin je aktivna oblika plazminogena. TXA spada v skupino zdravil, imenovanih antihemoragiki, antifibrinolitiki. Je sintetični analog lizina, ki inhibira pretvorbo plazminogena v plazmin ter tako prepreči fibrinolizo. TXA se veže tudi na plazmin in skupaj z njim tvori inaktiven kompleks. (Al-Jeabory, et al., 2022)

Uporablja se pri odraslih in otrocih, starejših od enega leta, za preprečevanje in zdravljenje krvavitev.

Indikacije so:

- močne menstruacije pri ženskah in krvavitve izven menstrualnega ciklusa (menoragija in metroragija);
- krvavitve iz prebavil;
- krvavitve v sečilih, po operaciji prostate ali operacijah na sečilih;
- operacije ušes, nosu in grla;
- operacije prsnega koša, trebuha ali ginekološke operacije;
- krvavitve ob zdravljenju z drugimi zdravili za razgradnjo krvnih strdkov (Centralna baza zdravil, 2021).

ODMERAJANJE IN APLIKACIJA

TXA je dostopna v obliki tablet in raztopine za intravensko aplikacijo. Ena ampula vsebuje 5 ml traneksaminske kisline v odmerku 100mg/ml. Intravensko injiciranje mora biti počasno, intramuskularno se je ne sme dajati (Centralna baza zdravil, 2021).

Če ni drugače določeno, se priporočajo naslednji odmerki:

1. Zdravljenje **lokalne** fibrinolize: 500 – 1000 mg (1 ali 2 ampuli po 5 ml) s počasnim intravenskim injiciranjem (= 1 ml/ min), dva-do trikrat dnevno.
2. Zdravljenje **splošne** fibrinolize: 1000 mg (2 ampuli po 5 ml) s počasnim intravenskim injiciranjem (1 ml/min), vsakih 6-8 ur, kar ustreza 15 mg/kg telesne mase.

Odmerjanje za otroke, starejše od enega leta, je 20mg/kg/dan.

NEŽELENI UČINKI

TXA pacienti dobro prenašajo, ima blage neželene učinke in je varno zdravilo. Med neželenimi učinki so opisovani driska, slabost, bruhanje, motnje vida. Redkeje lahko pride do resnih trombemboličnih zapletov, kot so pljučna embolija, globoka venska tromboza, možganska tromboza, miokardni infarkt. V študiji CRASH-2 niso ugotavljali večjega tveganja za pojav trombembolizmov. Ob visokih dozah se lahko zniža prag za pojav konvulzij (Al-Jeabory, et al., 2022). Ob hitri aplikaciji intravensko lahko privede do hipotenzije (Wang & Santiago, 2022).

KONTRAINDIKACIJE

Kontraindikacije so venski trombembolizmi, diseminirana intravaskularna koagulacija, anamneza konvulzij, alergija na katerokoli sestavino tega zdravila. Relativne kontraindikacije so akutna in kronična ledvična bolezen. (Centralna baza zdravil, 2021)

UPORABA TXA V TRAVMI

Hemoragični šok je vzrok smrti pri 30 do 40% poškodovancev, še posebej zgodaj po poškodbi. Sestavni del strategije zdravljenja poškodovancev je čimprejšnja ustavitev krvavitve, ki vključuje obsežno transfuzijo krvnih pripravkov in čimprejšnjo hemostazo. Uporaba TXA je v kirurgiji že prispevala k zmanjšanju izgube krvi, zato se zaradi podobnosti v hemostatskih odzivih med operacijo in pri travmi, sklepa, da bi bila uporaba le-te koristna tudi pri poškodovancih. Uporaba TXA je priporočljiva pri poškodovancih z znano ali domnevno večjo krvavitvijo v roku treh ur od nastale poškodbe. To v veliki meri temelji na podatkih, objavljenih leta 2010 v veliki klinični randomizirani študiji aplikacije TXA pri močni krvavitvi pri poškodovancu (CRASH-2 raziskava). TXA so v raziskavi aplicirali v odmerku 1 g IV v 10 minutah, ki mu je sledil 1 g IV v 8 urah. Ta strategija odmerjanja je predlagana tudi v smernicah ITLS pregleda poškodovanca (L. Alson, et al., 2020). Rezultati raziskave so pokazali, da dajanje TXA poškodovancem s krvavitvijo pomembno zmanjša smrtnost zaradi vseh vzrokov in zaradi krvavitve brez povečanja tveganja neželenih učinkov in je tako varna za uporabo (tabela 1) (Mitchell, et al., 2021). Prav tako so rezultati pokazali, da je TXA učinkovita pri zmanjševanju smrtnosti znotraj 3 ur po poškodbi ter da vsakih 15 minut več časa od poškodbe do aplikacije TXA zmanjša možnost preživetja za 10%, po 3 urah od poškodbe aplikacija TXA ni več smiselna oz. je celo škodljiva. (Al-Jeabory, et al., 2022) Prav tako velja omeniti, da so poškodovanci, ki jim aplikacija TXA najbolj koristi, v hudem hemoragičnem šoku (sistolni tlak <75mmHg), izjema velja za izolirane poškodbe glave, kjer se aplikacija TXA ne priporoča. (L. Alson, et al., 2020)

Za zadostitev časovnim kriterijem, v katerih je TXA učinkovita pri poškodovancih, bi bila zelo pomembna prepoznavna in morebitna aplikacija TXA v predbolnišničnem okolju (Paudyal, et al., 2015).

Trauma

CRASH-2 Trial Collaborators, 2010 [36]	<ul style="list-style-type: none">• TXA, n = 10,096• Placebo, n = 10,115• Within 3 h of injury	<ul style="list-style-type: none">• All-cause mortality: 14.5% vs. 16% [p = 0.0035]• Death due to bleeding: 4.9% vs. 5.7% [p = 0.0077]• Myocardial infarction: 0.3% vs. 0.5% [p = 0.035]• Other adverse events: similar between groups	<ul style="list-style-type: none">• TXA improved overall mortality
Guyette et al., 2020 [48]	<ul style="list-style-type: none">• TXA, n = 447• Placebo, n = 456• Within 2 h of injury	<ul style="list-style-type: none">• Mortality at 30 d: 8.1% vs. 9.9% [p = 0.17]• Adverse events: similar between groups	<ul style="list-style-type: none">• TXA did not improve mortality

Tabela 1: Uporaba traneksaminske kisline pri poškodbah (Wang & Santiago, 2022)

TRAVMATSKA POŠKODBA GLAVE

Travmatska poškodba možganov je glavni vzrok invalidnosti in prispeva 30% k smrtnosti, povezani s travmo. Uravnavanje intrakranialnega tlaka (ICP) je glavni poudarek pri poškodovancih s hudo poškodbo glave, saj je povišan intrakranialni tlak povezan s povečano umrljivostjo in slabimi izidi. Aktivna krvavitev pri bolnikih s poškodbo glave viša intrakranialni tlak. Aplikacija TXA zmanjša krvavitev in predvidoma preprečuje širjenje hematoma in herniacijo možganov. V raziskavi CRASH-3 so pri poškodovancih z izolirano poškodbo glave brez večje ekstrakranialne krvavitve ocenjevali razliko v smrtnosti med skupino, kateri so aplicirali TXA in placebo skupino. Ugotovitve niso pokazale nobene razlike v smrtnosti med skupinama (tabela 2). V podrobnejših analizah podskupin pa so pri poškodovancih z blago do zmerno poškodbo glave (GCS 9-12) opazili manjšo smrtnost pri poškodovancih, pri katerih je bila uporabljena TXA. Pri hujših poškodbah glave (GCS 3-8) ali nereaktivnih zenicah, razlike v smrtnosti ni bilo. Neželeni učinki so bili med skupinama primerljivi. Novejša metaanaliza devetih randomiziranih kliničnih študij, vključno z CRASH-3, ni ugotovila koristi TXA na zmanjšanje umrljivosti ali invalidnosti, kljub zmanjšanju širjenja hematoma (Wang & Santiago, 2022).

Traumatic brain injury		
CRASH-3 Trial Collaborators, 2019 [53]	<ul style="list-style-type: none">• TXA, n = 4613• Placebo, n = 4514• Within 3 h of injury	<ul style="list-style-type: none">• Head injury-related death (28 d): 18.5% vs. 19.8%, RR 0.94 [95% CI 0.86–1.02]◦ Mild-moderate TBI: RR 0.78 [95% CI 0.64–0.95]◦ Moderate-severe TBI: RR 0.99 [95% CI 0.91–1.07]• All-cause mortality: RR 0.96 [95% CI 0.89–1.04]• Adverse events: similar between groups
Rowell et al, 2020 [66]	<ul style="list-style-type: none">• TXA IVB, n = 345• TXA IVB/CIV, n = 312• Placebo, n = 309• Within 2 h of injury	<ul style="list-style-type: none">• TXA did not improve mortality or head injury-related death• TXA reduced TBI-related death in a subgroup analysis of mild-moderate TBI, but clinical importance of this outcome is unclear• TXA did not improve neurologic function or mortality
		<ul style="list-style-type: none">Results reported as TXA composite vs. placebo• Good neurologic function (6 mo): 65% vs. 62% [p = 0.16]• Mortality (28 d): 14% vs. 17% [p = 0.26]

Tabela 2: Uporaba traneksaminske kisline pri poškodbi glave (Wang & Santiago, 2022)

EPISTAKSA

Približno eden od 200 obiskov v urgentnem centru v Angliji je posledica epistakse. Medtem ko je večina primerov rešljivih v domači oskrbi s konzervativnimi ukrepi, do 6 % bolnikov poišče dodatno zdravniško pomoč. Običajne možnosti zdravljenja epistakse vključujejo neposredni pritisk, topikalno vazokonstriktorsko in hemostatsko terapijo, kavterizacijo in nosno tamponado. Lokalna TXA je neinvazivna, poceni možnost zdravljenja z minimalno sistemsko absorpcijo in ni boleča. V raziskavi, kjer so primerjali uporabo TXA (namočene v zložene in aplicirane v krvavečo nosnico) pri poškodovancih z epistakso in poškodovance, zdravljene s sprednjo nosno tamponado, so prišli do zaključka, da se je pri poškodovancih, zdravljenih s TXA, krvavitev pri večjem odstotku pacientov prenehala v 10 minutah, večji je bil odstotek izločenega izcedka v roku 2 ur in manj ponovnih krvavitev v 24 urah. Neželeni učinki, opisovani v randomizirani kontrolirani raziskavi iz leta 2021, so bili občasni in so vključevali občutek omedlevice, glavobol, slabost in bruhanje, razlika med skupinama pa ni bila statistično značilna. **Klinična uporaba:** Medtem ko je obseg koristi TXA pri epistaksi manjši, kot je bilo v začetku zaznано, se zdi tveganje za pojav neželenih dogodkov malo. Zato bi TXA lahko bila realna možnost zdravljenja epistakse. (Wang & Santiago, 2022)

ZAKLJUČEK

Pozitivni rezultati raziskave CRASH-2 so sprožili tako navdušenje kot polemike glede uporabe antifibrinolitikov pri poškodovancih s travmatično krvavitvijo. Kot rezultat, trenutno poteka več randomiziranih kontroliranih raziskav, ki bodo še dodatno pomagale pojasniti uporabnost TXA in drugih antifibrinolitikov pri travmatskih poškodbah, kot tudi pri drugih stanjih s hudimi krvavitvami. Naslednjih nekaj let bi morale privedi do veliko boljšega razumevanja delovanja TXA in njene uporabnosti, dodajanja indikacij in ustreznega odmerjanja. Trenutno velja, da je traneksaminska kislina učinkovita pri zmanjševanju smrtnosti zaradi krvavitve pri poškodovancih, razen pri izoliranih poškodbah glave. Velja omeniti tudi to, da je v uradnih smernicah za oskrbo poškodovancev ni, je pa v raziskavah in ITLS pregledu poškodovanca priporočena.

LITERATURA

1. Al-Jeabory, M. in drugi, 2022. *Tranexamic acid use in emergency medicine*. [Online] Available at: https://journals.viamedica.pl/disaster_and_emergency_medicine/article/view/87761 [Accessed 10 februar 2023].
2. Centralna baza zdravil, 2021. *Trenolk 100 mg/ml raztopina za injiciranje*. [Online] Available at: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/C676FBA6F687EBCEC125870B00836682?opendocument> [Accessed 9 februar 2023].
3. CRASH-3 trial collaborators, 2019. *Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial*. [Online] Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31623894/> [Accessed 9 februar 2023].
4. J. Ramirez, R., C. Spinella, P. & V. Bochicchio, G., 2016. *Tranexamic acid Update in Truma*. [Online] Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894501/> [Accessed 9 februar 2023].
5. L. Alson, R., Han, K. & E. Campbell, J., 2020. *International Trauma Life Support for Emergency Care Providers*. 9 ured. River Street, Hoboken: Copyright.
6. Mitchell, A., Browne, C., Whelan, G. & Kennedy, U., 2021. *IAEM Clinical Guideline The Use of Tranexamic Acid in Trauma Patients*. [Online] Available at: <https://iaem.ie/wp-content/uploads/2021/03/IAEM-Guideline-TXA-V2.pdf> [Accessed 10 februar 2023].
7. Paudyal, P. in drugi, 2015. *Tranexamic acid in major trauma: implementation and*. [Online] Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26313316/> [Accessed 10 februar 2023].
8. Wang, K. & Santiago, R., 2022. *Tranexamic acid – A narrative review for the emergency medicine*. [Online] Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35364476/> [Accessed 10 februar 2023].