

Randomizarea clinică a acidului tranexamic în hemoragiile masive (CRASH-2)

Laura Balica*, Monica Preda†

CRASH2 (Clinical randomisation of an antifibrinolytic in significant haemorrhage) reprezintă un studiu randomizat, pe un lot mare, placebo-controlat, pe pacienții traumatizați care au sau riscă să dezvolte hemoragii grave. Se urmărește efectul terapiei antifibrinolitice cu acid tranexamic asupra mortalității și a necesității de transfuzii.

Cuvinte-cheie

Acid tranexamic, hemoragie, transfuzie

Abstract

Each year, worldwide, about three million people die as a result of trauma. Exsanguination is a common cause of death, accounting for nearly half of n-hospital trauma deaths. CRASH 2 is planned to be a large, randomised, placebo-controlled trial of the effects of tranexamic acid administration on death, vascular events and transfusion requirements. The primary outcome measure is death in hospital within four weeks of injury. Secondary outcome measures will be receipt of a blood transfusion, volume of blood transfused, surgical interventions and the occurrence of vascular events (haemorrhagic stroke, occlusive stroke, myocardial infarction, pulmonary embolism, clinically diagnosed deep vein thrombosis).

Key words

Tranexamic acid, haemorrhage, blood transfusion

Introducere

În grupa de vârstă 5-45 de ani, traumatismele reprezintă a doua cauză de deces, fiind depășite doar de HIV/SIDA. În fiecare an, în lume mor aproximativ trei milioane de oameni ca urmare a traumatismelor, iar mulți dintre ei, după ce ajung la spital[1]. În cazul celor care mor în spital, o frecvență cauză de deces este exsanguinarea, reprezentând aproximativ jumătate dintre decesele intraspitalicești ale acestor pacienți[2]. Leziunile SNC și insuficiența multiplă de organ sunt responsabile de cea mai mare parte a restului deceselor, ambele putând fi precipitate de hemoragiile masive[3]. Agenții antifibrinolitici sunt folosiți frecvent în intervențiile chirurgicale laborioase, pentru a preveni fibrinoliza și pentru a reduce pierderea de sânge în timpul intervenției[4]. Efectul acestor

tor agenți asupra pacienților adulți traumatizați, cu hemoragii severe sau care prezintă riscul de a dezvolta o hemoragie severă este încă necunoscut[4].

Studiile existente în acest moment legate de utilizarea acidului tranexamic se referă la chirurgia cardiacă, chirurgia oftalmologică, hemoragiile gastrointestinale, chirurgia prostatică transuretrală, transplantul hepatic, edemul angioneurotic ereditar, menoragia, hemoragiile placentare, hemoragiile postpartum, hemofilia. În aceste cazuri, a fost redusă hemoragia și necesarul de transfuzii[5,6,7]. Tolerabilitatea medicamentului este bună. Efectele adverse sunt rare și constau în greață sau diaree și, ocazional, reacții ortostatice[8]. Nu au fost evidențiate complicații trombotice majore (loturile de studiu față de cele martor au avut aproximativ aceeași rată de complicații trombotice). Tratamentul antifibrinolitic este contraindicat doar la pacienții care au în antecedente afecțiuni tromboembolice, iar în cazul pacienților cu insuficiență renală este recomandată reducerea dozelor [8].

Nu au fost raportate efecte adverse asupra sarcinii, dar nu există studii concludente legate de siguranța administrării acidului tranexamic în sarcină [9].

Obiectiv

CRASH-2 își propune să determine efectul administrării precoce a agentului antifibrinolitic acid tranexamic (TXA) asupra mortalității și a necesității de transfuzie la pacienții adulți traumatizați, cu hemoragii active importante sau care prezintă riscul de a dezvolta o hemoragie severă. În plus, se va evalua riscul de accidente vasculare non-fatale (hemoragice sau trombotice).

CRASH-2 este al doilea studiu multicentric internațional care are ca grup-țintă pacientul traumatizat, folosindu-se de adevărata rețea de centre de studii în traumatologie, creată cu ocazia studiului CRASH-1 (Corticosteroid Randomisation After Significant Head injury), care a urmărit determinarea efectelor administrării metilprednisolonului asupra mortalității și a sechelelor postraumatice la pacienții cu traumatisme cranio-cerebrale. Scopul final al acestor studii este găsirea unor mijloace terapeutice care să reducă mortalitatea în cazul pacienților traumatizați, fiind primele studii pe loturi extrem de mari (10 008 pacienți pentru CRASH-1).

Metodă

CRASH-2 va fi un studiu mare (aproximativ 20 000 pacienți), randomizat, placebo-controlat, care va urmări

* Medic primar Medicina de Urgență.

† Medic specialist Medicină de Urgență.

Spitalul Clinic de Urgență București, Departamentul de Urgențe Majore, Calea Floreasca nr. 8, sector 1, București.

Autor pentru corespondență: Dr. Laura Balica,

e-mail: lbalica@hotmail.com

Primit la redacție în 28 august, acceptat 1 octombrie 2005.

efectele administrării de acid tranexamic asupra mortalității, a evenimentelor vasculare și a necesității de transfuzie. Sunt eligibili pacienții adulți traumatizați, cu hemoragii importante active sau care prezintă riscul de a dezvolta o hemoragie severă în primele 8 ore de la traumatism, exceptându-i pe cei pentru care agenții antifibrinolitici au contraindicație sau indicație clară. În departamentele de urgență participante, vor fi disponibile pachete numerotate cu medicament activ sau placebo, iar randomizarea se va face într-unul din următoarele două moduri: spitalele cu legătură telefonică permanentă vor apela serviciul telefonic de randomizare sau, când medicii consideră că randomizarea centralizată nu se poate aplica, se va folosi un sistem local de alocare a pachetelor (se va alocă următorul pachet dintr-o cutie de opt pachete, cu o secvență de alocare aleatorie).

Vor fi incluși în studiu:

- toți pacienții adulți traumatizați (care par să aibă cel puțin 16 ani), cu hemoragie importantă activă (tensiune arterială sistolică mai mică de 90 mmHg și/sau alură ventriculară mai mare de 110 pe minut) sau care se consideră că au risc de hemoragie importantă, în primele 8 ore de la traumatism.
- toți pacienții pentru care nu există indicații sau contraindicații clare pentru agenții antifibrinolitici, după opinia clinicianului.

Tratamentul va consta în administrarea intravenoasă a unei doze de încărcare de 1 gram de TXA sau placebo în 100 ml

de ser în 10 minute, urmată de o doză de întreținere de 120 mg/oră timp de 8 ore.

TXA injectabil nu se va administra niciodată pe aceeași linie venoasă cu produsele de sânge sau cu penicilina.[8].

Rezultat

Principalul indicator al eficienței este decesul în spital în patru săptămâni de la traumatism (va fi precizată cauza decesului). Al doilea indicator al eficienței va fi reprezentat de necesitatea administrării unei transfuzii, volumul de sânge transfuzat, intervenția chirurgicală și apariția de accidente vasculare (AVC hemoragic, AVC ischemic, infarct de miocard, tromboembolism pulmonar, tromboză venoasă profundă diagnosticată clinic). Datele vor fi înregistrate pe un formular de o pagină, care poate fi completat integral folosind foaia de observație a pacientului. Nu vor fi necesare investigații suplimentare.

Dacă un medicament accesibil cum este acidul tranexamic reduce pierderea de sânge posttraumatică, aceasta ar preveni anual mii de decese premature posttraumatice și, în al doilea rând, ar reduce riscurile asociate transfuziilor de sânge. Sângele este o resursă limitată și costisitoare și continuă să ridice probleme legate de riscul infecțiilor posttransfuzionale.

Bibliografie

1. Murray CJL, Lopez AD. Global health statistics: a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates over 200 conditions. Harvard School of Public Health, Boston: Harvard University Press, 1996.
2. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma*. 1995 Feb; 38(2):185-193.
3. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Hypotension. *J Neurotrauma*. 2000; 17(6-7): 591-5.
4. Coats T, Roberts I, Shakur H. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004, Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.
5. Heymann SJ, Brewer TF. The problem of transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome in Africa: a quantitative approach. *Am J Infect Control*. 1992 Oct;20(5):256-62.
6. Shore-Lesserson L, Reich DL, Strong MD, et al. Tranexamic acid reduces transfusions and mediastinal drainage in repeat cardiac surgery. *Anesth Analg* 1997 Nov; 85:963-70.
7. Dockeray CJ, Sheppard BL, Daly L, et al. The fibrinolytic enzyme system in normal menstruation and excessive uterine bleeding and the effect of tranexamic acid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987 Apr;24:309-18.
8. Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:65-72.
9. Kullander S, Nilsson IM. Human placental transfer of an antifibrinolytic agent. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970;49 241-2.