

Acidul tranexamic

Dr. Alisa – Elena Rotaru^a, Dr. Dan Marinescu^b

a. Medic primar Medicină de Urgență, Departamentul UPU-SMURD, Spitalul Clinic de Urgență București

b. Medic rezident Medicină de Urgență, Departamentul UPU-SMURD, Spitalul Clinic de Urgență București

REZUMAT

Acidul tranexamic folosit de decenii în practica medicală ca hemostatic este folosit recent cu succes pentru o multitudine de patologii medicale și chirurgicale. A fost inclus de curând în protocoalele de tratament al pacienților cu sângerare masivă în traumă (Ghidul European pentru Tratamentul pacienților cu Hemoragie masivă și a Coagulopatiei în Traumă). Și în cadrul Unității de Primiri Urgențe (UPU) a Spitalului Clinic de Urgență București și SMURD București este inclus în protocolul pentru tratarea acestor pacienți încă din 2015, atât în spital cât și în prespital în favoarea pacientului. De asemenea, este foarte important de știut cum pot fi prevenite și tratate complicațiile atunci când ele apar.

Cuvinte cheie : acid tranexamic, traumă, sângerare, antifibrinolic

ABSTRACT

Tranexamic acid used for decades in medical practice as a hemostatic is now successfully used for a multitude of medical and surgical pathologies. It has recently been included in the treatment protocols of patients with severe bleeding in the trauma (The European Guideline on Management of Major Bleeding and Coagulopathy following Trauma). And within the Emergency Unit from Bucharest Emergency Hospital and SMURD Bucharest is included in the protocol for the treatment of these patients as early as 2015 both in the hospital and in the pre-hospital setting.

Key-words : tranexamic acid, trauma, bleeding, antifibrinolytic

Pornind de la observațiile lui Keysser și Wasserman asupra hemolizei apărută după adăugarea de substanțe inerte în ser (caolin), J Jobling și colaboratorii au descoperit că pentru aceste efecte este responsabil mecanismul proteolitic al unor enzime (fermenți) [1]. Același mecanism a fost găsit responsabil și pentru declanșarea unor mecanisme ale șocului anafilactic [2].

Fibrinoliza excesivă a fost recunoscută încă din 1914 drept cauza patogenică a unor „sindroame de defibrinare” din patologia obstetricală, chirurgicală, neurochirurgicală, dar și din insuficiență hepatică însoțite de tulburări de coagulare, cu hemoragie masivă, deseori fatală [3].

Sângerările de o asemenea cauză nu răspundeau la tratament obișnuit, motiv pentru care soții Soshuke și Utako Okamoto au căutat începând cu 1948 un produs de sinteză cu activitate antiplasminică. După ce au testat peste 300 de produși, cel mai potent s-a dovedit a fi acidul ε – amino-n-caproic (EACA – descoperit și brevetat tot

de ei împreună cu un grup de chimiști conduși de Nagasawa în laboratoarele Mitsubishi), cu o bună activitate in vitro și in vivo și cu efecte adverse neglijabile [4]. Aceiași cercetători au descris în amănunt relația dintre structura chimică și efectul său inhibitor și au arătat că grupul amino și cel carboxilic par a fi responsabile cu efectele clinice. Cercetările pe animale de laborator au arătat că administrarea EACA duce la neutralizarea ”statusului hiperplasminic” al pacienților [5].

Colectivul japonez care a descoperit EACA a dus cercetările mai departe și a sintetizat în aceleași laboratoare un nou produs mai eficient decât acesta, acidul 1 – (aminometil) - ciclohexan- 4 - carboxilic, adică acidul tranexamic, cu efect de 27 de ori mai intens decât al EACA [5].

Acidul tranexamic, 4 aminometil ciclohexan-1-carboxilic, este un derivat sintetic al aminoacidului lizină. Activitatea antifibrinolică a acidului tranexamic se manifestă prin inhibarea competitivă a activării plasminogenului la plasmină,

* Autor pentru corespondență : Dr. Dan Marinescu
Departamentul UPU-SMURD, Calea Floreasca nr. 8, Sector 1, București
e-mail : danmarinescu@gmail.com

moleculă responsabilă de degradarea fibrinei. Acidul tranexamic se leagă de resturile de lizină ale siturilor de legare ale plasminogenului, astfel blocând legarea acestuia de fibrină, prevenind activarea plasminogenului și activitatea fibrinolitice a plasminei care nu se mai formează [6].

FDA a aprobat folosirea comprimatelor de acid tranexamic (marca Lysteda) pentru tratamentul hemoragiei menstruale severe la data de 13 noiembrie 2009 [7].

După studiul CRASH-2, acidul tranexamic a fost aprobat de Organizația Mondială a Sănătății în martie 2011 ca tratament pentru pacienții adulți cu traumă și risc semnificativ de hemoragie. [8]

Acidul tranexamic este un medicament antifibrinolic a cărui utilizare a arătat o creștere a ratei de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe sau la cei cu risc de hemoragie masivă. [9] Acidul tranexamic se găsește sub diverse denumiri comerciale, în România Franța, Belgia, Polonia, Ungaria este comercializat ca Exacyl, în SUA și Australia ca Lysteda, în Asia ca Transcam, în India ca Pause, etc.

În prezent, pe lângă folosirea la pacienți cu traumatisme severe, acidul tranexamic este utilizat în chirurgia ortopedică, chirurgia coloanei vertebrale, chirurgia cardiacă, în chirurgia ginecologică, în tratamentul angioedemului ereditar, în sindromul Osler-Weber-Rendu, melasma, în menoragie și metroragie, chirurgia oto-rino-laringologică, hemoragie consecutivă intervențiilor chirurgicale la nivelul prostatei sau a procedurilor chirurgicale efectuate la nivelul tractului urinar.

Rezultatele unor studii obținute cu acidul tranexamic în artroplastia totală a șoldului arată că acidul tranexamic reduce în unele cazuri cantitatea de sânge pierdută și necesitatea transfuziilor postoperatorii, în timp ce un alt studiu, randomizat, dublu-orb, arată că acidul tranexamic nu reduce semnificativ pierderile de sânge, însă reduce necesitatea transfuziei de sânge. [10]

Indicațiile pentru administrarea acidului tranexamic includ [11]:

- Șoc hemoragic (TA sistolică < 90 mm Hg și/sau a ritmului cardiac > 100 bpm
- Politraumatism cu semne de hemoragie activă
- Fracturi pelvine majore cu hemoragie activă
- Leziuni ale unui organ parenchimos cu hemoragie activă
- Amputația traumatică

Studiul CRASH-2 este cel care a decis folosirea acidului tranexamic în trauma cu risc de sângerare masivă. A fost un studiu randomizat, placebo-controlat care și-a propus să urmărească efectele administrării de acid tranexamic asupra mortalității, a necesității de transfuzie și a evenimentelor vasculare.

Acest studiu s-a efectuat în 274 de spitale din 40 de țări. S-a aplicat pe 20211 de pacienți adulți, care prezentau traumatisme, cu hemoragii active importante sau care prezentau riscul de a dezvolta o hemoragie severă, în primele 8 ore de la traumatism.

Indicatorul principal al eficienței a fost decesul în spital în 4 săptămâni de la traumatism și a fost împărțit în 4 categorii: sângerare, ocluzie vasculară (infarct miocardic, accident vascular cerebral și embolie pulmonară), insuficiență multiplă de organ, traumatism cranian, și altele.

Concluziile studiului CRASH-2 au fost că acidul tranexamic a redus în condiții de siguranță riscul de deces la pacienții cu traumatism cu risc de sângerare severă. Pe baza acestor rezultate, acidul tranexamic ar trebui să fie luat în considerare pentru a fi utilizat la pacienții cu traumatisme, cu sângerare activă sau cu risc de sângerare masivă.

Acidul tranexamic este utilizat și pentru a reduce riscul de sângerare, nevoia de transfuzii sangvine în operația de bypass a arterelor coronare (CABG), transplantul ficatului, artroplastia șoldului și a genunchilor, cât și a altor proceduri chirurgicale. Potrivit „Joint Theater Trauma System Clinical Practice Guideline” există un număr de factori predictivi care pot identifica situațiile ce vor necesita transfuzii masive de sânge. La un pacient politraumatizat, acestea includ:

- tensiune arterială sistolică < 110 mm Hg
- ritmul cardiac > 105 bpm
- hematocrit < 32%
- pH < 7,25
- alți factori de risc pentru transfuzii masive includ: nivelul INR > 1,4, SpO₂ < 75%.

Prezența a 3 din 4 factori este predictivă pentru un risc de 70% de transfuzie masivă; pacienții cu toți cei 4 factori au un risc de 85%. [11]

Utilizarea timpurie a acidului tranexamic, nu mai târziu de 3 ore post traumatic, ar trebui să se ia în considerare la orice pacient care necesită produse sangvine în tratamentul hemoragiei posttraumatice, mai ales la pacienții care vor necesita transfuzie masivă.

Consecințele transfuziilor masive (administrarea cu viteză de 1,5 ml/kgc/minut a cel puțin 1/2 din volemia pacientului) pot fi importante:

hemoliza acuta intravasculara, infecții bacteriene, virale, efect imunosupresor, hiperpotasemie, intoxicație cu citrat, reacții hemolitice transfuzionale tardive.[12]

Utilizarea acidului tranexamic în decurs de 3 ore de la traumatism este asociată cu cea mai mare probabilitatea de beneficiu clinic. Utilizarea inițială a acidului tranexamic după 3 ore post traumatic poate sa nu prezinte nici un beneficiu și poate agrava, de fapt, rata supraviețuirii.

Administrarea acidului tranexamic în prima oră de la traumatism s-a dovedit că poate scădea riscul de deces prin sângerare cu până la 32% și cu până la 21 %, la administrarea între prima și a treia oră. Administrarea acidului tranexamic la mai mult de 3 ore după traumatism este contraindicată, posibil dăunătoare. [13]

Doza inițială este de 1 gram de acid tranexamic intravenos bolus administrat în 10 minute, urmat de 1 gram intravenos în 8 ore. Acesta trebuie administrat pe o cale venoasă periferică diferită de alte medicamente sau produse sangvine. Poate fi dizolvat în soluție Clorura de sodiu 0,9%, soluție de Glucoză 5%, Dextran 40, Dextran 70 sau soluție Ringer lactat. [14]

La pacienții care au leziuni cerebrale izolate, tratamentul cu acid tranexamic nu a arătat o îmbunătățire semnificativă a prognosticului, putând crește mortalitatea.

Contraindicațiile relative includ riscul crescut de tromboză, hipersensibilitatea la acid tranexamic, coagularea intravasculară diseminată, hemoragia subarahnoidiană (risc de edem cerebral sau infarct cerebral). Se recomandă utilizarea cu precauție la pacienții cu istoric de tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară.

Ghidul european pentru tratamentul pacienților cu hemoragie masivă și a coagulopatiei în traumă (The European Guideline on Management of Major Bleeding and Coagulopathy following Trauma) a recomandat utilizarea acidului tranexamic - nivel de recomandare 1A. [14]

În Unitatea de Primiri Urgențe a Spitalului Clinic de Urgență București folosirea acidului tranexamic a fost decisă și implementată din 2015. De asemenea se folosește conform indicațiilor și în prespital de către echipajele medicale care deservesc elicopterul și mașinile de terapie intensivă ale unităților de primiri urgențe din București.

În prezent se desfășoară studiul CRASH-3 pentru a evalua efectul acidului tranexamic asupra riscului de deces sau de invaliditate la pacienții cu leziuni traumatice cerebrale (Traumatic Brain Injury - TBI). TBI poate provoca hemoragii intracerebrale, creșterea presiunii intracerebrale, care are ca rezultate decesul sau invaliditate permanentă. Prin efectuarea

acestui studiu, se colectează dovezi importante pentru a stabili dacă acidul tranexamic este un tratament eficient pentru pacienții cu această patologie.

Studiul CRASH-3 este inspirat din rezultatele studiului CRASH-2, care a arătat că acidul tranexamic, un medicament accesibil și stabil la căldură, a redus moartalitatea cauzată de sângerare și a avut efectul ideal atunci când a fost administrat cât mai curând posibil după leziune.

Bibliografie

1. Jobling JW, Petersen W and Eggstein AA. Serum changes following kaolin injection J Exp Med. 1915 Nov 1;22(5):590-6.
2. Jobling JW, Petersen W and Eggstein AA. The mechanism of anaphilactic shock J Exp Med. 1915 Oct 1;22(4):401-17.
3. Ratnoff OD. A Fatal hemoragic State associate with excessive Plasma Proteolytic Activity in a Patient undergoing surgery for Carcinoma of the head of the Pancreas. J Clin. Invest. 1952 May;31(5):521-8.
4. Okamoto S et al. A suppressing effect of ϵ -amino-n-caproic acid on the bleeding of dogs, produced with the activation of plasmin in the circulatory blood. Keio J of Medicine, 1959, 8, (4) : 247 – 266.
5. Okamoto S and Okamoto U. Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid – AMCHA. A new potent inhibitor of the fibrinolysis. Keio J of Medicine, 1962, 11,(3) :105 – 115.
6. Roberts I, Shakur H, Coats T. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial Lancet 2010; 376: 23–32 Published Online June 15, 2010
7. <http://crash3.lshtm.ac.uk/>
8. Ruiz E. Initial approach to the trauma patient. In: Tintinalli J, Ruiz E, Krome R editors. Emergency Medicine. A comprehensive study guide. Forth edition, New York: Mc Graw-Hill, 1996, p. 1127-1131
9. Napolitano LM, Cohen MJ, Cotton BA, Schreiber MA, Moore EE. Tranexamic acid in trauma: how should we use it? J Trauma Acute Care Surg. 2013;74(6):1575-1586.
10. McGoldrick NP, O'Connor EM, Davarinos N, Galvin R, Quinlan JF. Cost benefit analysis of the use of tranexamic acid in primary lower limb arthroplasty: A retrospective cohort study.. World J Orthop. 2015 Dec, 6(11): 977–982
11. Joint Theater Trauma System Clinical Practice Guideline; Damage control resuscitation at level IIb/III treatment facilities Jan 2013. www.usaisr.amedd.army.mil
12. Dunn CJ and Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and others indications. Drugs 1999 Jun;57(6):1005-32.
13. Strosberg DS, Nguyen MC, Mostafavifar L, Mell H, Evans DC. Prehosp Emerg Care. Development of a Pre-hospital Tranexamic Acid Administration Protocol. 2016 Jul-Aug;20(4):462-6
14. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer EA, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Spahn DR. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Crit Care. 2016 Apr 12 12;20:100