

AN UPDATE ON THE USE AND LIMITATIONS OF PERIOPERATIVE TRANEXAMIC ACID

ОБНОВЛЕННЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ТА ОБМЕЖЕНЬ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ ТРАНЕКСАМОВОЇ КИСЛОТИ

Marharyta Temnokhud¹

Natalia Lantukhova²

DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-309-5-5>

Транексамова кислота (ТХА) або транс-4-амінометилциклогексан-1-карбонова кислота є синтетичним аналогом лізину, який інгібує активацію плазміногену в плазмін. ТХА – це потужний антифібринолітик із підтверженою ефективністю щодо зменшення крововтрати та алогенного переливання еритроцитів. Враховуючи те, що клінічне застосування ТХА в періопераційному періоді розширюється, на сьогодні ще досі тривають дослідження її використання в кардіохірургії, акушерстві, гострих травмах, ортопедичній хірургії, нейрохірургії, педіатричній хірургії та інших післяопераційних умовах. Тому слід чітко розуміти оптимальні дозування без підвищеного ризику побічних явищ, таких як тромбоз, судоми та інше.

Як антифібринолітик, ТХА стабілізує наявний тромб, запобігаючи розпаду фібрину в матриці тромбу та пригнічуючи процес фібринолізу. Було показано, що гіперфібриноліз є фактором, що сприяє надмірній кровотечі під час гострої травми та хірургічних процедур. ТХА також має протизапальну дію, зменшуючи вивільнення вазоактивного пептиду [1].

Хоча ТХА є ефективним у кількох ситуаціях без підвищеного ризику тромботичних подій, він може бути протипоказаний пацієнтам з активним внутрішньосудинним згортанням крові, активною тромбоемболічною хворобою або з незбалансованою системою гемостазу, що сприяє тромбозу. Інші протипоказання включають в анамнезі гіперчутливість до ТХА та субарахноїдальний крововилив через ризик набряку мозку та інфаркту; однак ТХА в останній популяції наразі вивчається [2].

Рутинне використання ТХА в кардіохірургії добре встановлено. Введення ТХА зменшує крововтрату та потребу в переливанні алогенних еритроцитів у кардіохірургічних пацієнтів. [3] З метою уточнення профілю безпеки ТХА в кардіохірургії, зокрема в хірургії аортокоронарного шунтування (АКШ), дослідники повідомляють про проспективне рандомізоване дослідження ТХА проти плацебо (аспірин і

¹ Kharkiv National Medical University, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Ukraine

транексамова кислота для хірургії коронарної артерії [ATACAS]). Порівняно з плацебо, використання ТХА в хірургії АКШ зменшує потребу в переливанні і повторному дослідженні. Порівняно з плацебо введення ТХА не призвело до різниці в сукупності смерті та тромботичних ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт, емболія легеневої артерії, ниркова недостатність та інфаркт кишечника) протягом 30 днів.

Визначення оптимальної дози введення ТХА під час кардіохірургії залишається проблемою. Дослідження ATACAS показало, що пацієнти, які отримували ТХА в дозі 50 або 100 мг/кг, мали значно вищу частоту нападів (0,7%) порівняно з плацебо (0,1%). У ретроспективному аналізі дослідники відзначили підвищену частоту інсульту у тих пацієнтів, які мали один або більше післяопераційних нападів, що змусило їх припустити потенційну тромбоемболічну причину нападу. Останні дані також свідчать про збільшення неврологічних ускладнень після операції на клапані у пацієнтів, які отримують ТХА. Це призводить до подальших досліджень щодо ідеального дозування ТХА в кардіохірургії. Метааналіз 2019 року (49 досліджень; 10 591 пацієнт) виявив, що нижчі дози ТХА (<50 мг/кг тільки болос або ≤ 10 мг/кг болос + інфузія) однаково зменшили потребу в переливанні крові порівняно з вищими дозами ТХА (≥ 50 мг/кг, тільки болос або >10 мг/кг болос + інфузія). Проте група, яка отримувала більшу дозу, мала в 4,83 рази вищий ризик судом, ніж група, яка отримувала меншу дозу [4].

Післяпологова кровотеча (ППК) є основною причиною материнської смертності та захворюваності. Останні метааналізи вказують на те, що профілактична доза ТХА пов'язана із меншою крововтратою та меншою ймовірністю переливання крові порівняно з плацебо, без супутнього підвищення ризику венозного чи артеріального тромбозу. Однак надійність об'єднаних даних із рандомізованих досліджень у цих метааналізах була поставлена під сумнів через неадекватне звітування про заздалегідь визначені результати [5].

Дані фармакокінетичних і фармакодинамічних досліджень показують, що профілактичних доз від 600 до 650 мг може бути достатньо для придушення лізису тромбу протягом 1 години після пологів. Два рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження надають високоякісні дані для обговорення ефективності ТХА для профілактики ППК. У дослідженні Tranexamic Acid for Preventing Postpartum Hemorrhage After a Vaginal Delivery (TRAAP1) 4079 жінок, які перенесли вагінальні пологи, були рандомізовані для отримання 1-грамової ТХА проти плацебо. У цьому дослідженні ППК визначалася як крововтрата ≥ 500 мл у збірному мішку. Рівень ППК суттєво не відрізнявся в групах ТХА та плацебо (8,1% проти 9,8%).

В окремому дослідженні Tranexamic Acid for Preventing Postpartum Hemorrhage After a Cesarean Delivery (TRAAP2) було набрано 4551 жінку, яка перенесла кесарів розтин. У TRAAP2 ППК класифікували інакше:

«розрахована» (не виміряна) крововтрата >1000 мл або алогенне переливання еритроцитів протягом 2 днів після пологів. Використовуючи це визначення, жінки, які отримували 1 грам ТХА, мали нижчу ймовірність РРН порівняно з плацебо (26,7% проти 31,6%). Однак, використовуючи клінічні та лабораторні вимірювання крововтрати, частота ППК істотно не відрізнялася між групами. Середня різниця між групою крововтратою також була невеликою (приблизно 100 мл). В обох дослідженнях ризик тромбоемболічних подій не відрізнявся між групами. Враховуючи нульовий результат дослідження TRAAP1 і неоднозначні результати дослідження TRAAP2, поточні дані є сумнівними для виправдання рутинного застосування ТХА для профілактики ППК перед вагінальним або кесаревим розтином [6].

Отже можна сказати, що ТХА є потужним антифібринолітиком із визнаною ефективністю в певних клінічних випадках. У періопераційному періоді ТХА продовжує використовуватися як один з компонентів рутинних стратегій збереження крові в кардіохірургії. В акушерстві ТХА асоціюється зі зниженим ризиком смертності від ППК. Сучасні докази використання ТХА як профілактики ППК перед вагінальними пологам чи кесаревим розтином у кращому випадку є сумнівними. Враховуючи поточні питання щодо безпеки та дозування, продовження дослідження цього добре відомого та важливого препарату є виправданим і вітається.

Список використаних джерел:

1. Вільям Нг., Анджела Джерат, Марцін Вонсович. Транексамова кислота: клінічний огляд». 2015. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25797505/>
2. Ліліан Тенгборн, Маргарета Бломбек, Ерік Бернторп. Транексамова кислота – старий препарат, який все ще діє і відроджується. 2015. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25559460/>
3. Цзінфей Го, Сюронг Гао, Ян Ма, Хуран Лв, Венцзюнь Ху. Різні режими дозування та методи введення транексамової кислоти в кардіохірургії: мета-аналіз рандомізованих досліджень. 2019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307381/>
4. Пол С. Майлз, Джуліан А. Сміт, Ендрю Форбс. Транексамова кислота у пацієнтів, які перенесли операцію на коронарних артеріях. 2017. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27774838/>
5. Вплив раннього введення транексамової кислоти на смертність, гістеректомію та інші захворювання у жінок з післяпологовою кровотечею (WOMAN): міжнародне, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження 2017. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456509/>
6. Лоїк Сентільєс, Норберт Вінер, Елі Азрія. Транексамова кислота для профілактики крововтрати після вагінальних пологів. 2018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134136/>