

lek. Mahdi Al-Jeabory

**Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu
traneksamowego w warunkach medycyny ratunkowej**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Promotor: dr hab. n. med. Łukasz Szarpak

Promotor pomocniczy: dr n. o zdr. Wojciech Wieczorek



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022

Wstęp

Według danych pochodzących z Światowej Organizacji Zdrowia urazy odpowiadają za 8% światowej śmiertelności i są uważane za poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego na całym świecie. Według badań naukowych silne krwawienie jest najczęstszą przyczyną przedwczesnej śmierci rannych osób. Około 25% pacjentów po urazach doświadczyło ostrej koagulopatii jako efektu ubocznego, a do 40% z nich zmarło w wyniku wstrząsu krwotocznego. Kwas traneksamowy to lek przeciwfibrinolityczny, który powiązано ze zwiększoną przeżywalnością u pacjentów po urazach z krwawieniem. Oprócz transfuzji produktów krwiopochodnych kwas traneksamowy jest uważany za kluczową strategię hemostatyczną w leczeniu krwawień przedszpitalnych na świecie. Dowody naukowe wyraźnie pokazały, że wczesne leczenie ostrych koagulopatii oraz wstrząsów krwotocznych znacznie minimalizuje pourazowe zgony. Krwawienia prowadzące do niestabilności hemodynamicznej należy leczyć przy pomocy resuscytacji płynowej, permissywnym niedociśnieniem oraz podając kwas traneksamowy co pozwala na wstępne zabezpieczenie poszkodowanego oraz zapewnia czas na szybki transport do najbliższego odpowiedniego ośrodka. Kwas traneksamowy jest opłacalnym lekiem przeciwfibrinolitycznym i jego wczesne podanie po urazie w ciągu do 3 godzin od urazu zarówno wewnątrzszpitalne jak i w opiece przedszpitalnej wykazuje znaczne zmniejszenie odsetku śmiertelność wśród pacjentów ze wstrząsem krwotocznym wywołanym urazem.

Cel pracy

Wspólnym celem serii prac wchodzących w skład monotematycznego cyklu publikacji stanowiących podstawę niniejszej dysertacji doktorskiej jest ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego u pacjentów z krwotokiem urazowym w warunkach medycyny ratunkowej.

Material i metody

W skład cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską weszły cztery publikacje.

Pierwsza praca – to praca pogładowa odnosząca się do różnych zastosowań kwasu traneksamowego w warunkach medycyny ratunkowej. Praca stanowi swoisty wstęp do rozważań nad zastosowaniem TXA u pacjentów z krwotokiem urazowym. Poza przybliżeniem czytelnikowi możliwości stosowania kwasu traneksamowego opisuje również mechanizm działania TXA.

Druga praca odnosząca się do efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego u pacjentów dorosłych z krwotokiem urazowym została zaprojektowana jako przegląd systematyczny i meta - analiza. W tym celu z wykorzystaniem predefiniowanych słów kluczowych dokonano przeszukania elektronicznych baz piśmienniczych, w tym: PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, and Cochrane Central. Ostatnie przeszukanie baz danych miało miejsce 10 stycznia 2021 roku. Do meta-analizy ostatecznie włączono 17 artykułów.

Trzecia praca została zaprojektowana w sposób analogiczny jak druga praca – przy czym odnosiła się do zastosowania TXA u pacjentów pediatrycznych z krwotokiem urazowym. Badanie zostało opublikowane jako list do redakcji o charakterze badawczym. Praca została przeprowadzona w oparciu o przeszukiwanie baz danych za pomocą predefiniowanych układów słów kluczowych. Wśród baz danych które poddano przeszukaniu były m.in. PubMed, EMBASE, Scopus, oraz baza Cochrane Central. Po weryfikacji uzyskanych w toku przeszukiwania artykułów – ostatecznie do meta-analizy włączono cztery badania.

Celem czwartej pracy była z kolei ocena zastosowania kwasu traneksamowego u pacjentów z urazowymi obrażeniami ośrodkowego układu nerwowego. Badanie również zostało zaprojektowane i przeprowadzone jako przegląd systematyczny i meta-analiza. W tym celu dokonano przeszukania elektronicznych baz piśmiennictwa (PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Central) od czasu ich utworzenia do dnia 10 kwietnia 2021 r. Po dokładnej weryfikacji pierwotne wyszukanych pozycji piśmienniczych, do ostatecznej meta-analizy uwzględniono dziewięć badań.

Wyniki

W badaniu oceniającym efektywność i bezpieczeństwo stosowania TXA u pacjentów dorosłych z krwotokiem urazowym zastosowanie kwasu traneksamowego wpływało na redukcję wewnątrzszpitalnej śmiertelności u dorosłych pacjentów z krwotokiem urazowym. Jednakże jak wykazała sub-analiza zależność ta dotyczyła tylko wykorzystania TXA w środowisku cywilnej medycyny ratunkowej (OR = 0,69; 95%CI: 0,51 – 0,93; p=0,02), w przypadku zastosowań na polu walki takich zależności nie odnotowano (OR = 1,44; 95%CI: 0,85 – 2,45; p=0,18). Zastosowanie kwasu traneksamowego w porównaniu z grupą leczoną bez TXA wiązało się ponadto z mniejszą objętością przetaczanej krwi (MD = -1,27; 95%CI: -3,64 - -1,09;

p=0,29), jak również niższym ryzykiem wystąpienia powikłań w postaci zawału mięśnia sercowego (odpowiednio: 26,9% i 38,7%).

W przypadku meta-analizy, w której ocenie poddano stosowanie kwasu traneksamowego u pacjentów pediatrycznych z krwotokiem urazowym, zastosowanie TXA wpływało na trend redukcyjny wewnątrzszpitalnej śmiertelności w porównaniu z grupą pacjentów u której nie stosowano TXA (odpowiednio: 1,8% i 3,6%), jednakże różnice te nie były istotne statystycznie (OR = 1,77; 95%CI: 0,32 – 9,73; p=0,51). Zastosowanie TXA w porównaniu z grupą, w której nie stosowano TXA wiązało się z wyższą częstotliwością występowania drgawek (odpowiednio 0,4% i 0%; OR = 15,06; 95%CI: 0,86 – 263,78; p=0,06) oraz porównywalnym ryzykiem wystąpienia zaburzeń zakrzepowo – zatorowych (0,3% i 0,2%; OR = 0,72; 95%CI: 0,19 – 2,70; p=0,62).

W badaniu trzecim opracowanym w celu oceny efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego u pacjentów dorosłych z urazowym uszkodzeniem mózgu 28-dniowa / wewnątrzszpitalna śmiertelność w grupie pacjentów leczonych przy wykorzystaniu TXA wynosiła 17,8%, podczas gdy w grupie pacjentów leczonych bez TXA – 19,3% (OR = 0,92; 95%CI: 0,83 – 1,01; p=0,08). Stan neurologiczny pacjentów określany w skali Glasgow Coma Scale poniżej 4 punktów (w 28-dniowym okresie obserwacji) dotyczył 29,8% pacjentów leczonych TXA oraz 34,8% leczonych bez użycia TXA (OR = 0,91; 95%CI: 0,45 – 1,82; p=0,78).

Wnioski

Przeprowadzone badania pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

- Kwas traneksamowy jest bezpiecznym lekiem antyfibrynolitycznym, który powinien zostać wprowadzony do polskich schematów postępowania zespołów wyjazdowych państwowego ratownictwa medycznego wobec pacjentów dorosłych z krwotokami urazowymi.
- Konieczne jest przeprowadzenie wystandaryzowanego wieloośrodkowego badania pozwalającego na ocenę efektywności użycia i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego u pacjentów pediatrycznych po urazie.
- Zastosowanie kwasu traneksamowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu nie wpływa istotnie statystycznie na zmniejszenie śmiertelności wewnątrzszpitalnej wśród pacjentów.