

**Kyselina tranexamová  
u 20 000 krvácejících  
pacientů po úrazech (studie  
CRASH-2) z pohledu center  
v ČR a na Slovensku**

---

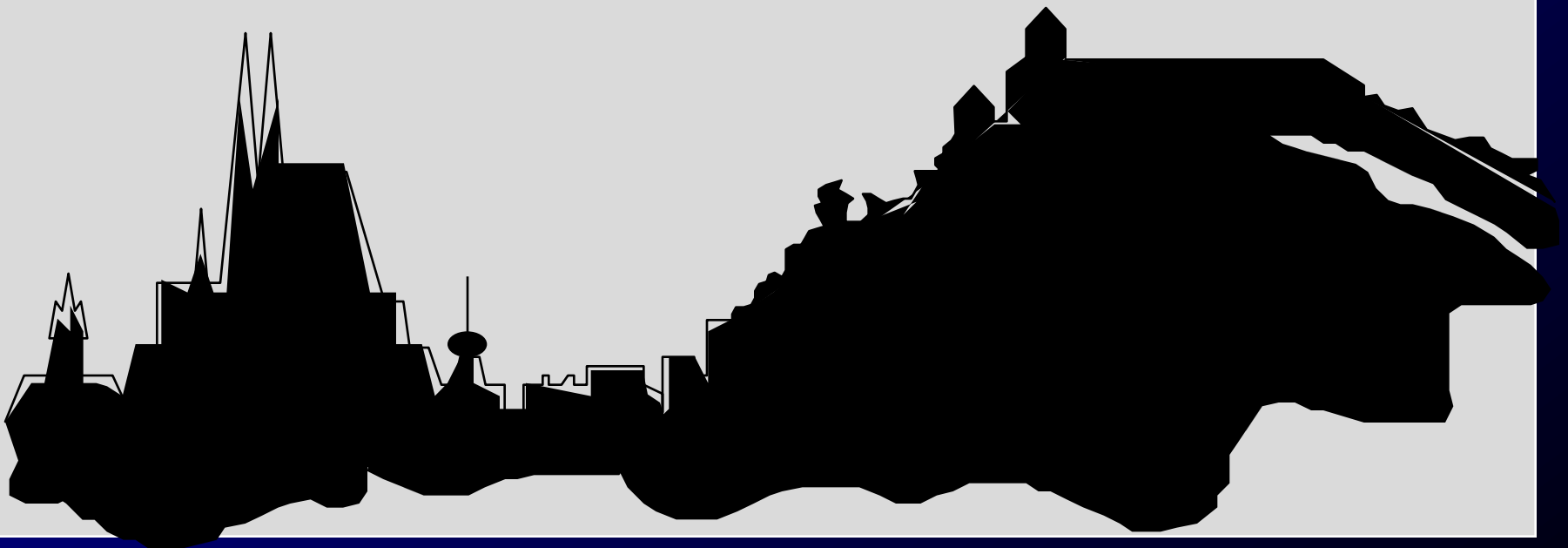
# Úrazová nemocnice v Brně

ICRC - ICCTRM, FN U svaté Anny Brno

I. klinika anesteziologie a IM FN LP, Košice

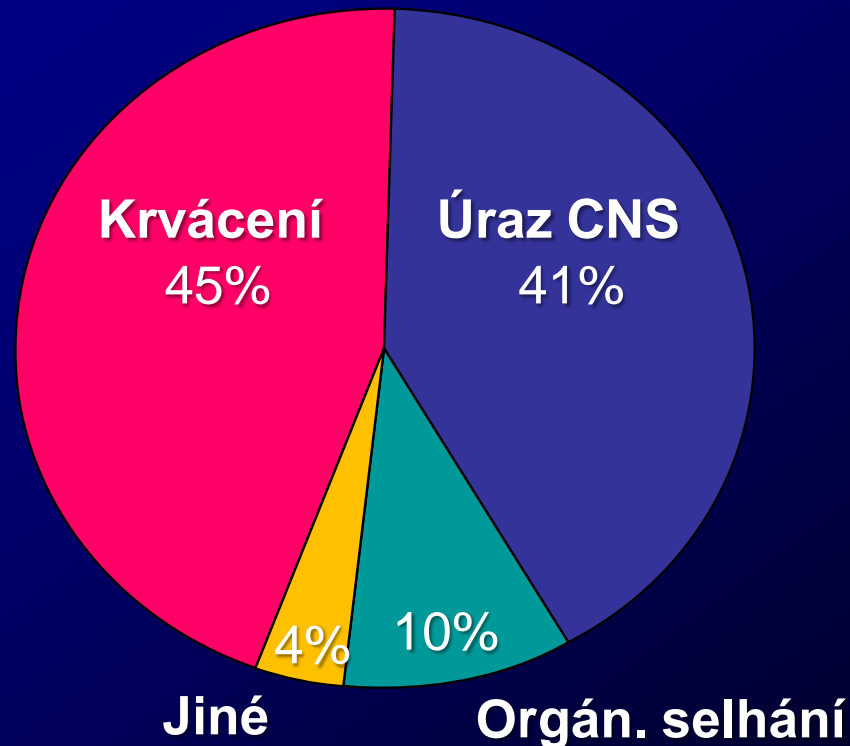


*Brno*

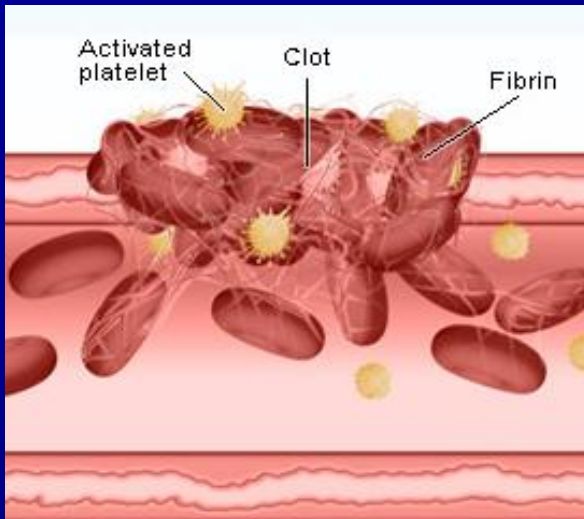


# Úvod

- Na světě zemře za rok na úraz asi 4 miliony osob
- Až polovina z těchto úmrtí nastane v nemocnici

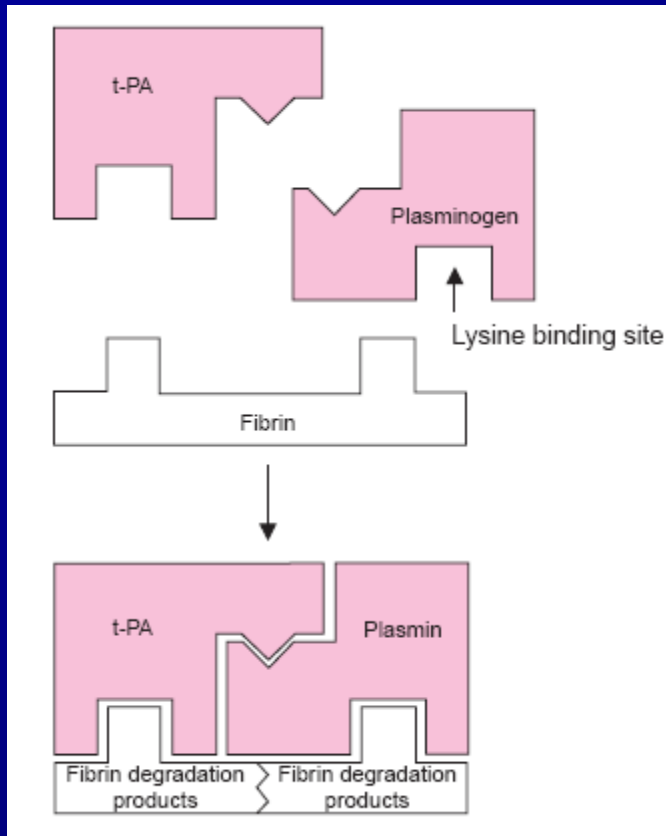


# Úvod



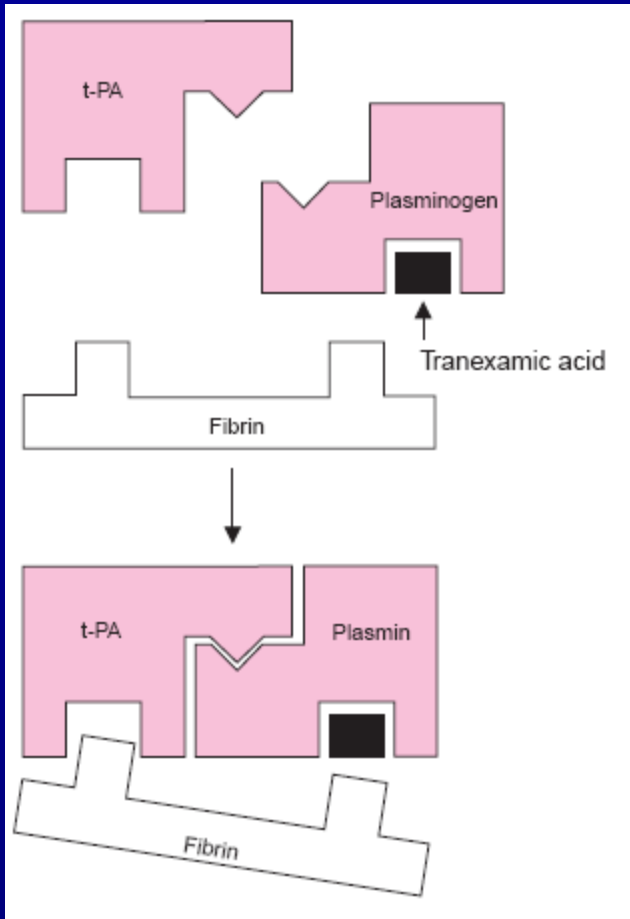
- Koagulace začíná rychle v místě poškození cévy.
- Fibrinolytický systém odstraňuje depozita fibrinu, která by mohla způsobit trvalý uzávěr cévy.
- Koagulace a fibrinolytický systém jsou v dynamické rovnováze, která zajišťuje intaktní cévní systém.

# Úvod



- Aktivátory plasminogenu z poraněné cévy jej konvertují na plasmin
- Plasmin se váže na fibrin pomocí lysinových vazebných míst, čímž způsobuje fibrinilýzu.
- Krvácení a zvýšená fibrinolýza se často vyskytují současně.

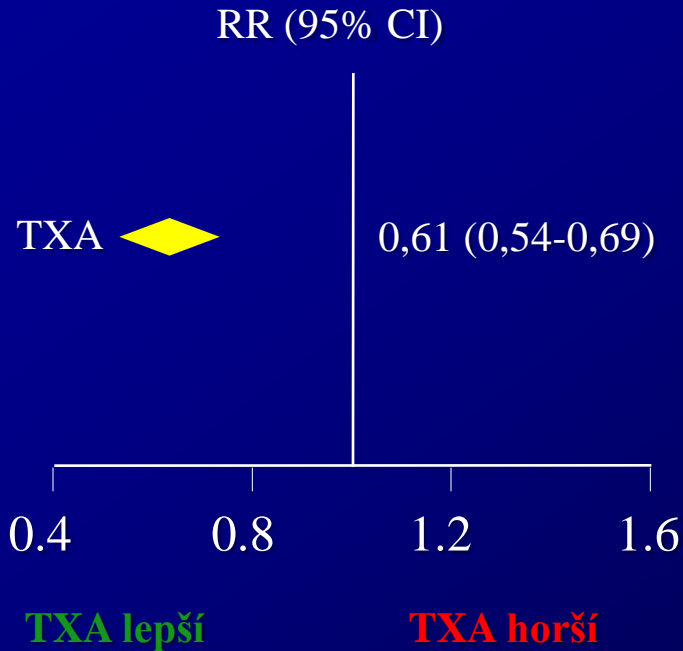
# Úvod



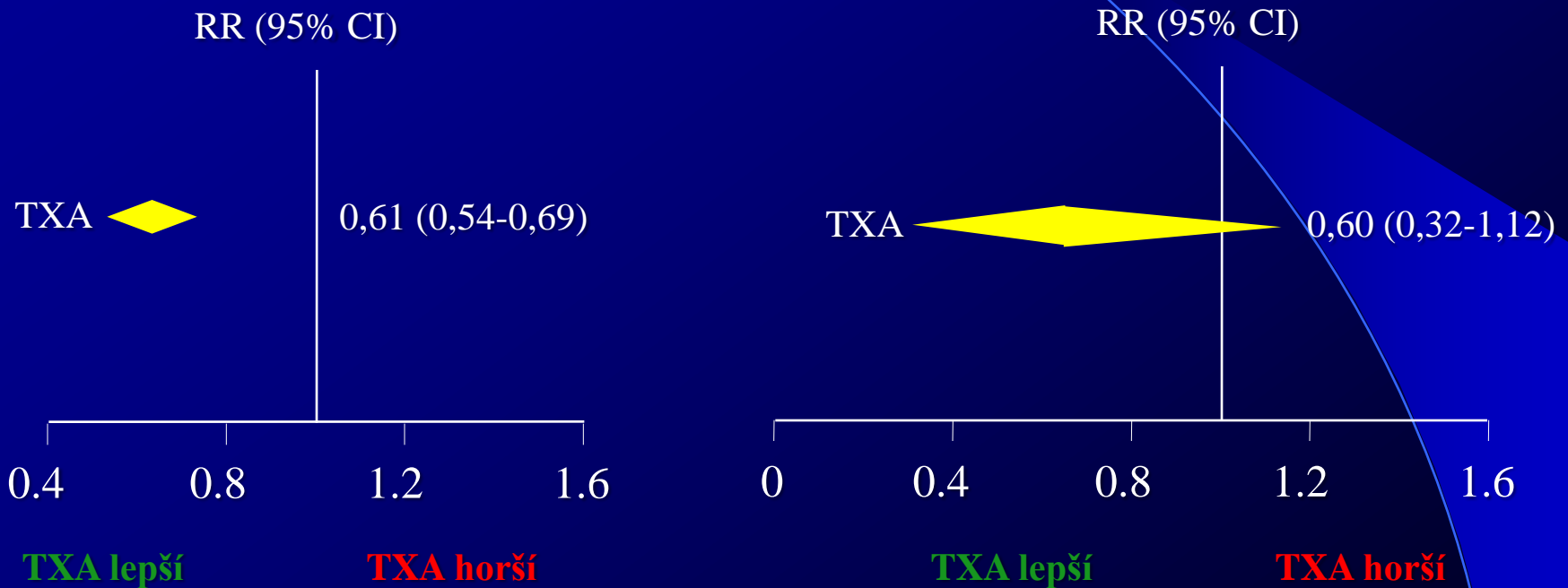
- **Kyselina tranexamová (Tranexamic Acid TXA)** je syntetický derivát lysinu.
  - Má velmi vysokou afinitu k lysinovým vazebným místům plasminogenu.
  - Blokováním těchto vazebných míst zabraňuje navázání plasminu k povrchu fibrinu a má tedy antifibrinolytický účinek<sup>1</sup>.

- TXA redukuje krvácení v elektivní chirurgii - metaanalýza  
53 studií s 3836 pacienty

## Potřeba transfúzí



## Úmrtnost



# Úvod

## Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury (Review)

Coats T, Roberts IG, Shakur H



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

- Není dostatek důkazů k přijetí nebo odmítnutí klinicky významného léčebného účinku.
- Další RCTs o použití antifibrinolytik u úrazů jsou nutné.



# CRASH-2

---

Randomizovaná placebem kontrolovaná studie u úrazových pacientů s významným krvácením k posouzení účinku antifibrinolytické léčby (kyselina tranexamová) na úmrtí a potřebu krevních transfúzí.

---

# Potenciálně zařaditelný

Dospělý do 8 hodin po úrazu s významným krvácením ( $TK_S < 90$  mmHg a/nebo  $TF > 110$ /min)  
*nebo s rizikem významného krvácení*

Doktor si je “rozumě jist”,  
že mají být podána  
antifibrinolytika.

**NEZAŘAZUJ**

Podej antifibrinolytika

Doktor si je “rozumě jist”,  
že antifibrinolytika jsou  
kontraindikována.

**NEZAŘAZUJ**

Nepodávej antifibrinolytika

Doktor si “**NENÍ JIST**” zda podat či nepodat antifibrinolytika u  
tohoto pacienta

**RANDOMIZUJ**

TRANEXAMIC ACID

PLACEBO

# Metody

Léčba	Dávka (Tranexamic Acid nebo placebo)
Úvodní	1 g /10 minut (i.v. infúze)
Udržovací	1 g /8 hodin (i.v. infúzen)

# Metody

## Primární sledovaný cíl

- ✓ Úmrtí v nemocnici do 4 týdnů od úrazu

## Sekundární cíle

- ✓ Okluzivní cévní příhody
- ✓ Počet krevních transfúzí
- ✓ Chirurgické zákroky
- ✓ Úmrtí nebo trvalé následky

# Výsledky



20 211 pacientů z 274 nemocnic ve 40 zemích (ovšem >98% z rozvojových zemí)

# Výsledky

Kolumbie	2 940	Austrálie	17
Kuba	575	Belgie	51
Ekvádor	1 198	Kanada	2
Egypt	2 234	Česká rep.	17
Gruzie	1 783	Itálie	57
Indie	4 768	Japonsko	9
Indonézie	706	Slovensko	38
Nigérie	2 053	Španělsko	23
Thajsko	903	UK	135
	<b>17 160</b>		<b>349</b>

20 211 pacientů z 274 nemocnic ve 40 zemích (ovšem >98% z rozvojových zemí)

# Profil pokusu - Consort diagram



# Základní charakteristika

	TXA n (%)	Placebo n (%)
<b><i>Pohlaví</i></b>		
Muži	8 439 (83,6)	8 496 (84,0)
Ženy	1 654 (16,4)	1 617 (16,0)
[neznámo]	0	1
<b><i>Věk (roky)</i></b>		
<25	2 783 (27,6)	2 855 (28,2)
25–34	3 012 (29,8)	3 081 (30,5)
35–44	1 975 (19,6)	1 841 (18,2)
>44	2 321 (23,0)	2 335 (23,1)
[neznámo]	2	2



# Základní charakteristika

	TXA n (%)	Placebo n (%)
<b><i>Čas od úrazu (hodiny)</i></b>		
≤1 h	3 756 (37,2)	3 722 (36,8)
>1 až ≤3 h	3 045 (30,2)	3 006 (29,7)
3-8 h	3 006 (29,7)	3 380 (33,4)
[neznámo]	5	6
<b><i>Typ úrazu</i></b>		
Zavřený	6 812 (67,5)	6 843 (67,7)
Pronikající	3 281 (32,5)	3 271 (32,3)

# Základní charakteristika

	TXA n (%)	Placebo n (%)
<b><i>Systolický tlak (mmHg)</i></b>		
>89	6 901 (68,4)	6 791 (67,1)
76–89	1 615 (16,0)	1 697 (16,8)
≤75	1 566 (15,5)	1 608 (15,9)
[neznámo]	11	18
<b><i>Dechová frekvence (dechů za minutu)</i></b>		
>29	1 491 (14,8)	1 429 (14,1)
10–29	8 355 (82,8)	8 436 (83,4)
<10	160 (1,6)	149 (1,5)
[neznámo]	87 (0,9)	100 (1,0)

# Základní charakteristika

	TXA n (%)	Placebo n (%)
<b>Capillary Refill Time (s)</b>		
<2	3 432 (34,0)	3 406 (33,7)
3–4	4 665 (46,2)	4 722 (46,7)
>4	1 699 (16,8)	1 672 (16,5)
[neznámo]	297 (2,9)	314 (3,1)
<b>Heart rate (beats per minute)</b>		
>107 (???)	4 872 (48,3)	4 853 (48,0)
92–107	2 556 (25,3)	2 546 (25,2)
77–91	1 727 (17,1)	1 770 (17,5)
<77	875 (8,7)	871 (8,6)
[neznámo]	63 (0,6)	74 (0,7)

# Výsledek (úmrtí do 4 týdnů)

TXA

(n= 10 060)

1 463 (14,5%)

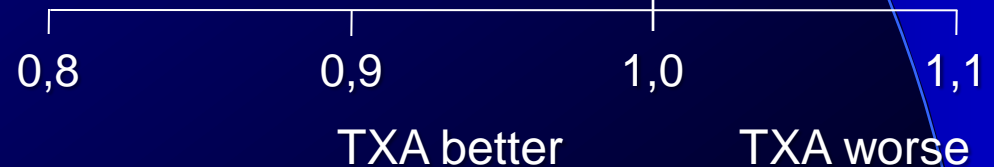
Placebo

(n= 10 067)

1 613 (16,0%)

Risk ratio (95% CI)

0,91 (0,85–0,97) **2P=0,0035**



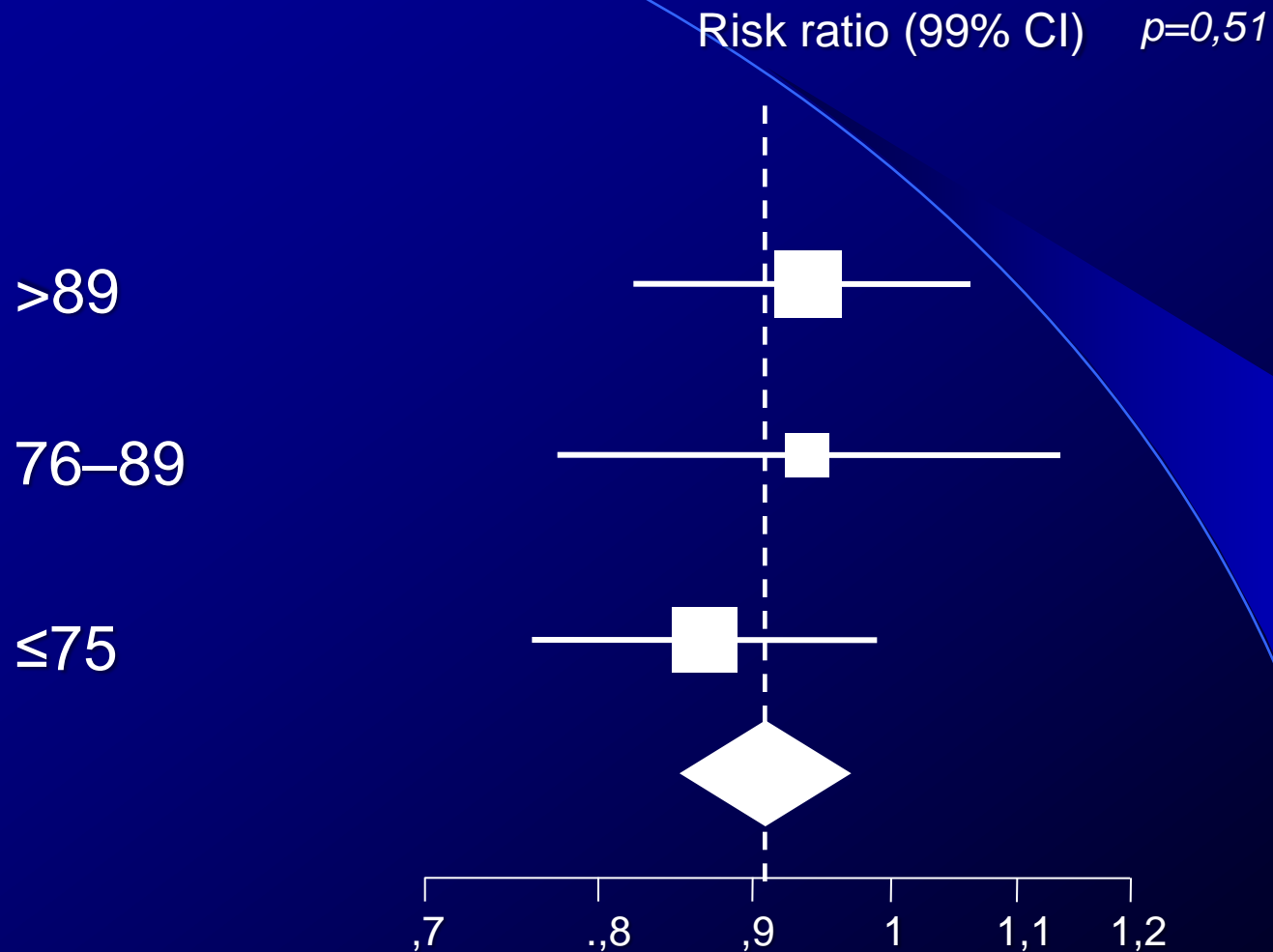
# Kdy pacienti umírají



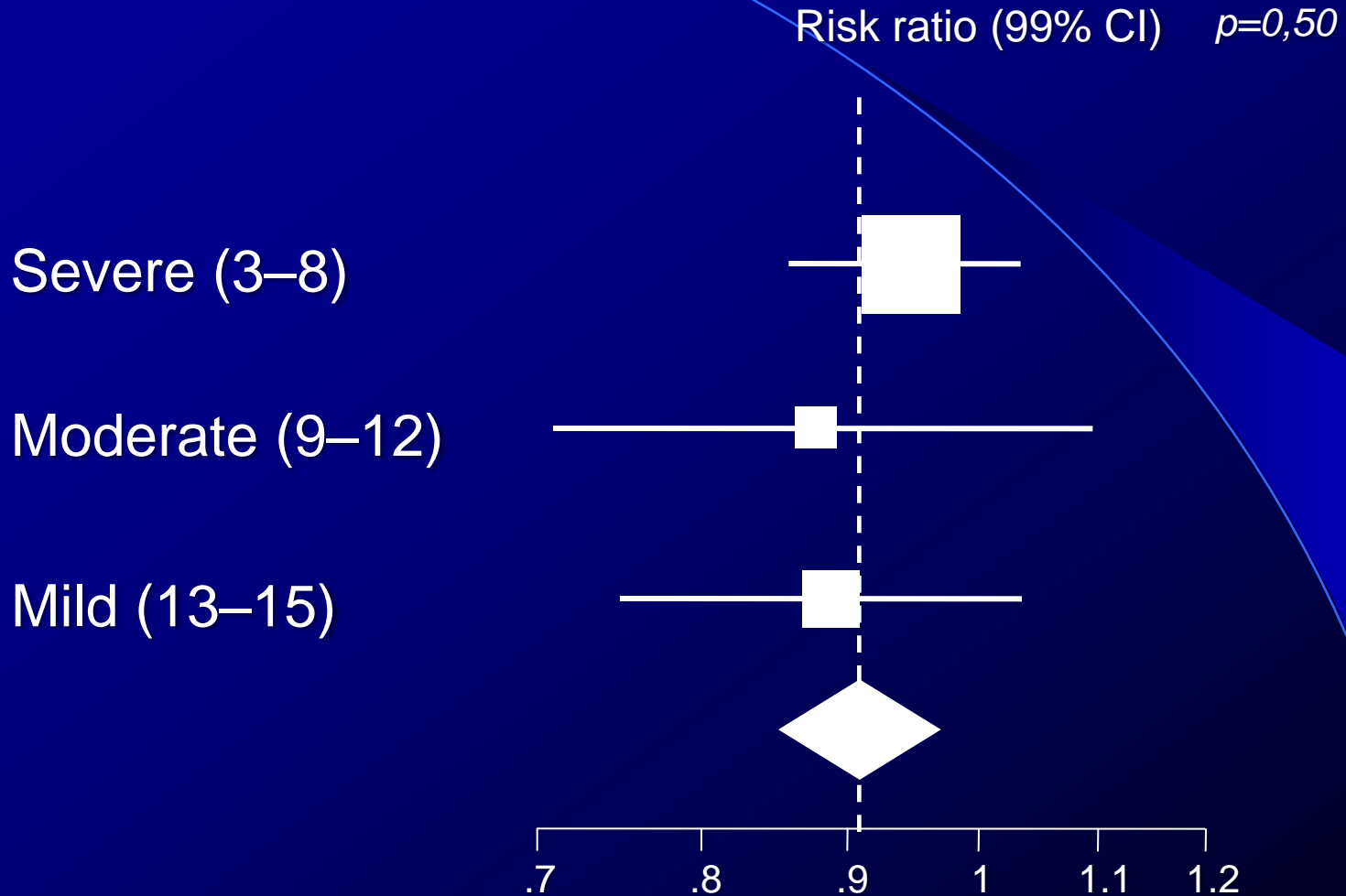
# Příčina smrti

Příčina smrti	TXA	Placebo	Riziko úmrtí	P
Krvácení	489	574	0,85 (0,76–0,96)	0,0077
Cévní okluse	33	48	0,69 (0,44–1,07)	0,096
Multiorgán. selhání	209	233	0,90 (0,75–1,08)	0,25
Úraz hlavy	603	621	0,97 (0,87–1,08)	0,60
Jiné	129	137	0,94 (0,74–1,20)	0,63
<b>Všechna úmrtí</b>	<b>1 463</b>	<b>1 613</b>	<b>0,91 (0,85–0,97)</b>	<b>0,0035</b>

# Podskupiny - systol. TK

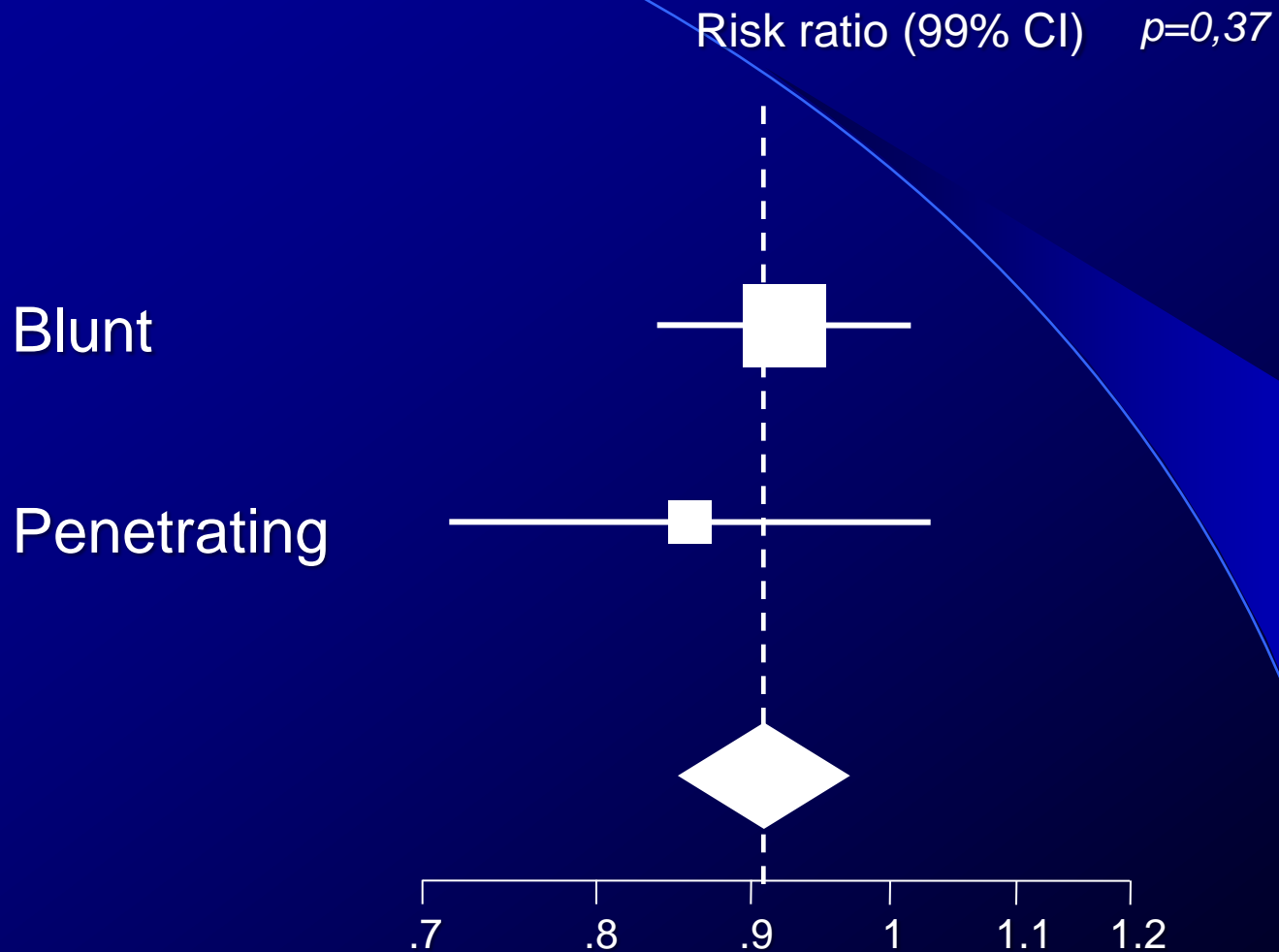


# Podskupiny - GCS

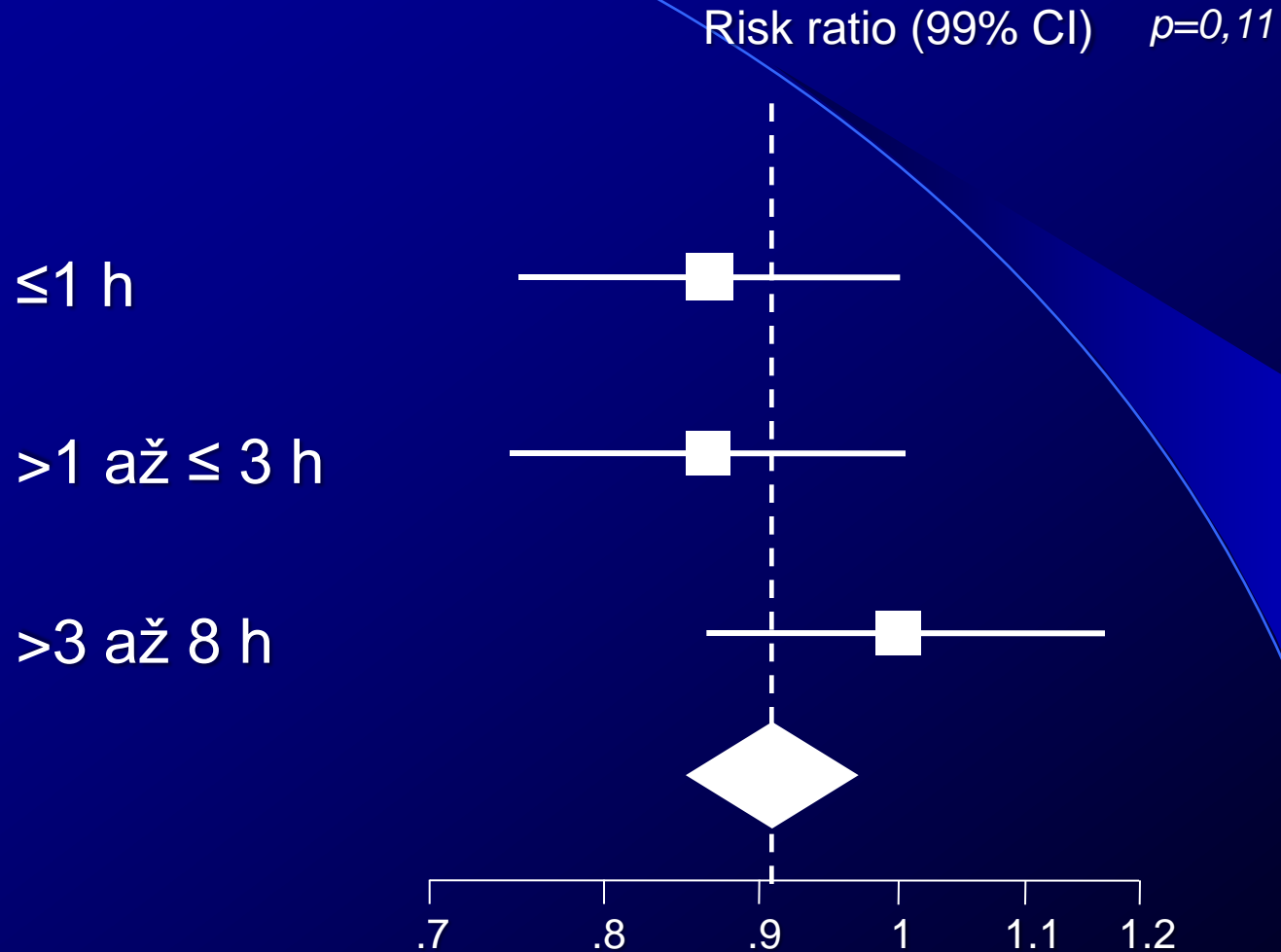




# Podskupiny - typ zranění



# Podskupiny - čas od poranění



# Podskupiny - krvácení/čas od poranění

Risk ratio (99% CI)

$\leq 1$  h -0,68 (0,57-0,82)



$p < 0,0001$

1 až 3 h -0,79 (0,64-0,97)

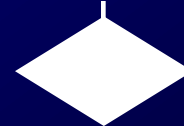


$p = 0,03$

$> 3$  až 8 h -1,44 (1,12-1,84)

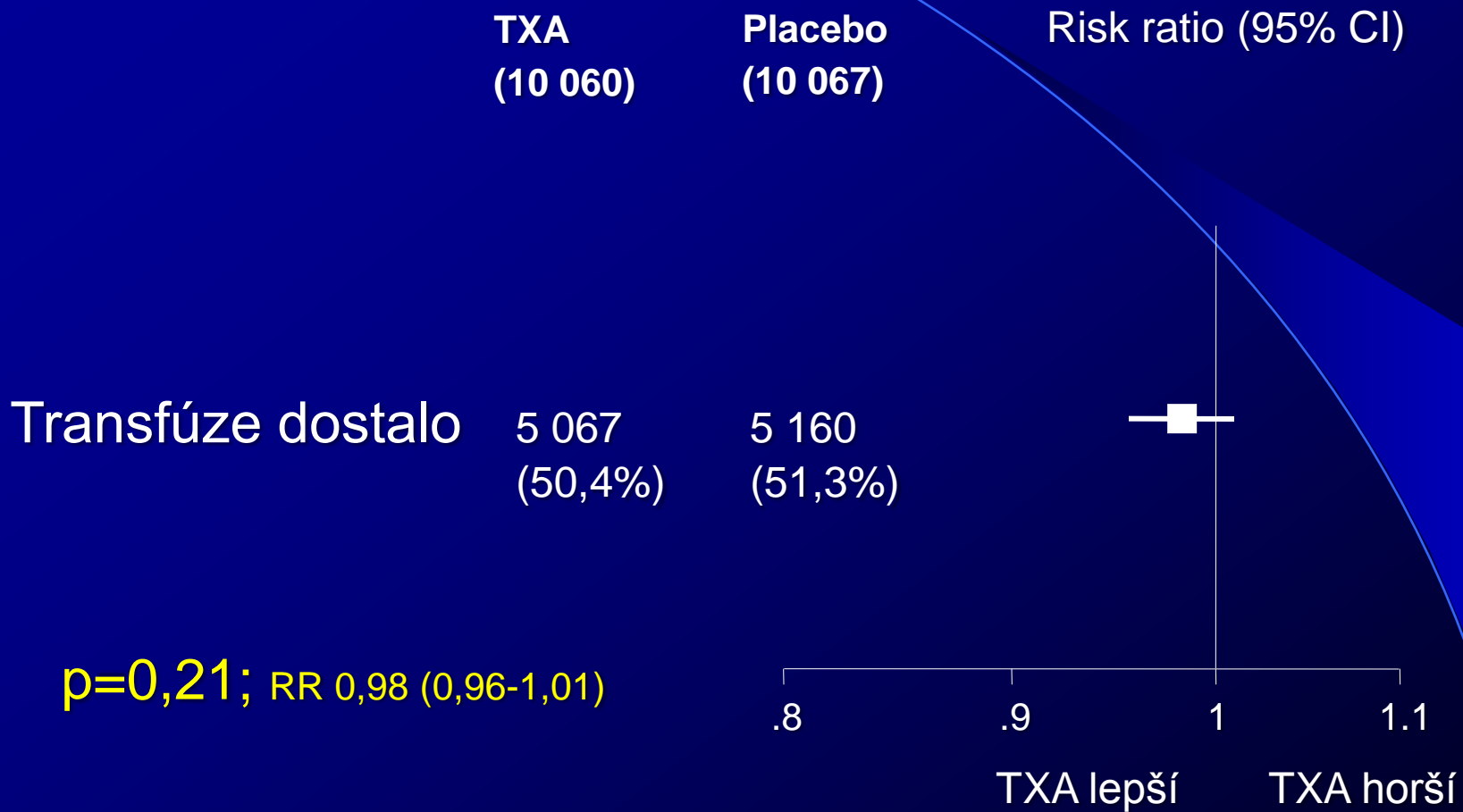


$p = 0,004$



.7 .8 .9 1 1.1 1.2

# Transfúze krve

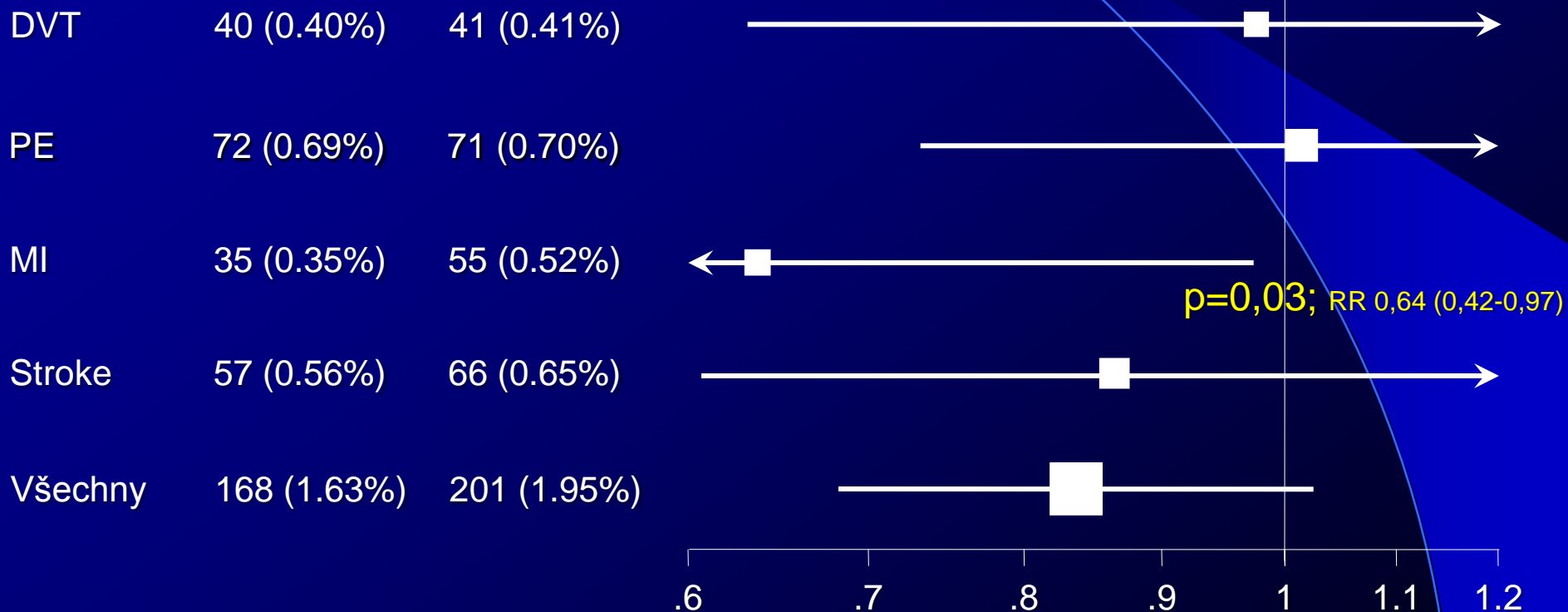


# Cévní okluze

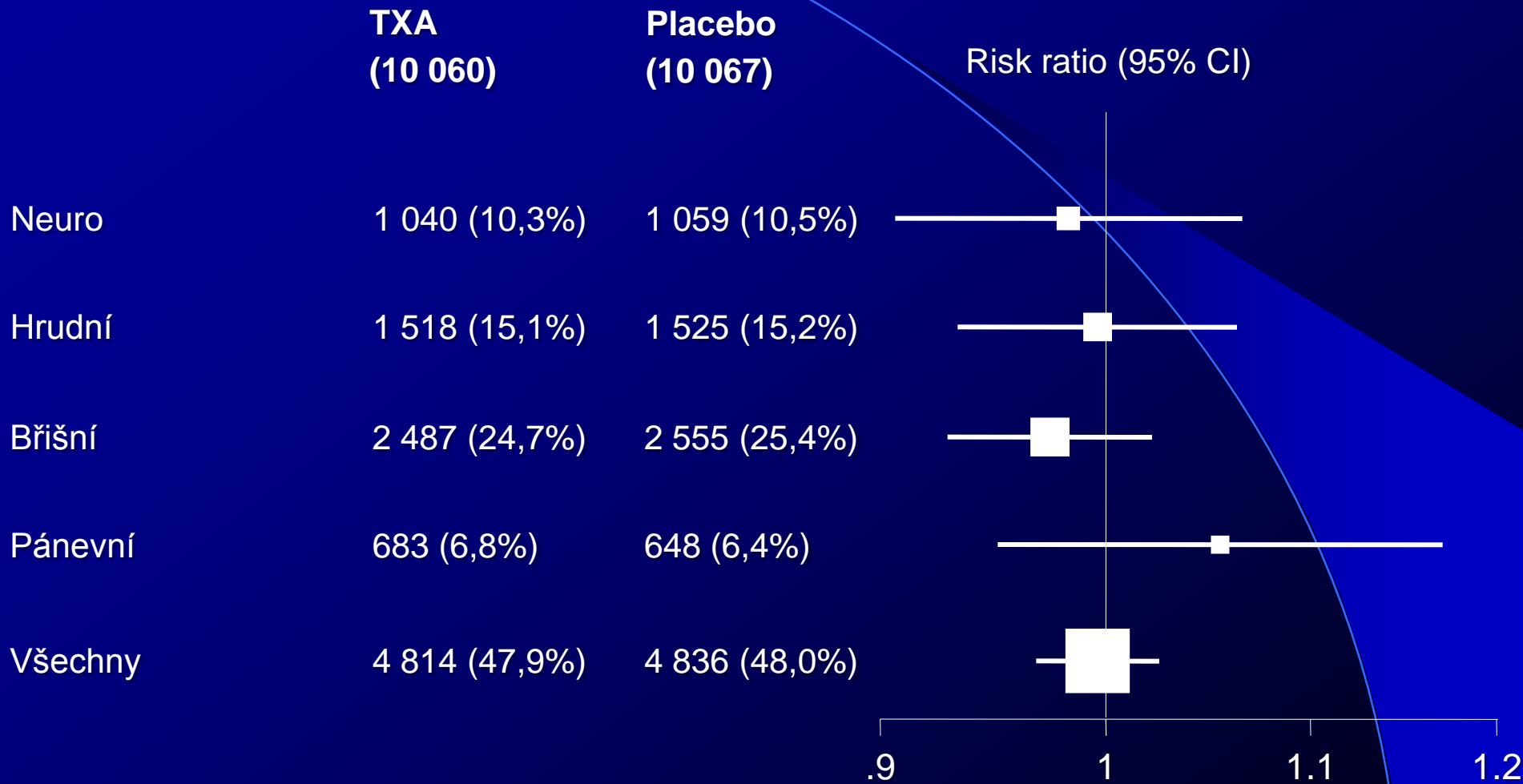
TXA  
(10 060)

Placebo  
(10 067)

Risk ratio (95% CI)



# Operace



# SAE

---

*Akutní odslepení – žádné*

*AE (serious and unexpected) – žádné (?????)*

---

# Závěry

- ✿ ***TXA snížila významně celkový počet úmrtí u pacientů s krvácením po úrazu a snížila počet úmrtí na krvácení, když byla podána do 3 hodin od úrazu. Pokud byla podána později, 3-8 hodin po úrazu, počet úmrtí na krvácení naopak signifikantně zvýšila.***
- ✿ ***TXA by měla být součástí přednemocniční léčby, protože je levná, dobře se skladuje a její podání má být co nejčasnější.***
- ✿ ***Není jasné, zda lze výsledky interpretovat i pro medicínsky vyspělejší země, kde je systém přednemocniční i nemocniční péče přece jen značně odlišný a je běžně dostupná plasma.<sup>-1</sup>***
- ✿ ***Není jasné, jakým způsobem TXA fungovala, patrně něčím jiným než vlivem na traumatickou koagulopatii.<sup>-2</sup>***
- ✿ ***Investigátoři CRASH-2 byli poctěni cenou roku 2011 BMJ za nejlepší výzkumnou práci.***

1. Gruen RL, Mitra B: *Lancet* 2011; DOI:10.1016/S0140-6736(11)60278-X .

2. Levy J. *Lancet* 2010;376:3-4.



***Děkuji za pozornost***