

TRANEXAMIC } טרנאקסמית

{ ACID

נקודת מבטם של מנתחי טראומה לגבי שימוש בקדם בית

החולים בחומצה טרנאקסמית לעצירת דימומים

טראומתיים



הקדמה

חומצה טרנאקסמית {TRANEXAMIC ACID- TXA}, הינה תרופה אנטי פיברינוליטית הנמצאת בשימוש משנת 1986 שבה היא אושרה לשימוש ע"י ה-FDA לצורך הפחתת ומניעת דימומים במטופלים עם המופיליה שעברו עקירת שיניים. מאז, תרופה זו נמצאת בשימוש ללא התוויה רשומה בניתוחים אורתופדיים ולבביים מתוך מטרה להפחית את איבוד הדם במהלך הניתוחים.

לאחרונה, השימוש בתרופה הורחב בהתלהבות גדולה לפצועי טראומה, בהתבסס על שני מחקרים הידועים בשמותיהם CRASH-2 ו-MATTERS. כיום, תרופה זו נמצאת בשימוש במספר בתי חולים בארה"ב וישנו עניין גדול בהרחבת השימוש בה לקדם בית החולים.

פורסמו מחקרים ומאמרים רבים שסקרו את השימוש הנרחב בתרופה זו. אולם, מאמרים אלו, מסיבה לא ברורה, נכשלו בהעברת ביקורת אובייקטיבית על המחקרים או שמשום מה לא ציינו כלל עבודות שהצביעו על נקודות מבט שליליות בכל הנוגע לחומצה טרנאקסמית.

ישנן נקודות לא ברורות רבות שלא קיבלו מענה הולם המתייחסות לשימוש בתרופה זו לפצועי טראומה ומשום כך מנתחי טראומה רבים לא תומכים בהתרת הרסן לשימוש נרחב בתרופה זו. במאמר זה יובהרו מספר נקודות ויוצגו אזהרות לגבי השימוש בחומצה טרנאקסמית.

דימום והפרעות קרישה

ניתן לחלק את הדימומים בפצועי טראומה לדימומים ניתוחיים ולדימומים לא ניתוחיים. הדימומים הניתוחיים נחשבים ככאלו שמקורם בכלי דם וניתן לשלוט עליהם בעזרת התערבות ניתוחית, כגון תפירה או הדבקה.

דימום שמקורו בשטח שאיננו חשוף או באזורים ללא כלי דם נראים, ידועים כדימומים לא ניתוחיים ולרוב, הם מתרחשים כתוצאה מריקון מורכב של מערכת הקרישה התקינה ודורשים החיאה.

למרות שפעם חשבו שהבעיה הגדולה עם הדימומים היא שהם מרוקנים את גורמי הקרישה, כיום אנו יודעים כי ישנן עוד המון תגובות מורכבות בין מאפייני הקרישה התקינים, תהליך הידוע בשם הפרעת קרישה חריפה ע"ר טראומה.

גורם אחד מתוך תגובות אלו הוא מה שמתחולל כאשר פיברין מתפרק. הודגם כי בערך 34% מפצועי הטראומה המצויים בהלם מציגים תהליך לא תקין, הידוע בשם היפר פיברינוליזיס {HYPERFIBRINOLYSIS}. הוכח כי תהליך זה הינו מנבא בלתי תלוי לתמותה ויכול להוביל לכשל איברים. במאמר שפורסם לאחרונה אף נמצא כי ישנם "סוגים" שונים של היפר פיברינוליזיס.

מכיוון שחומצה טרנאקסמית הינה תרופה אנטי- פיברינוליטית, היא עלולה להוביל באופן פוטנציאלי לעצירת/ השבת התהליך הלא תקין והיא יכולה להיות יעילה רק במטופלים המציגים היפר פיברינוליזיס. זיהוי המטופלים הסובלים מהיפר פיברינוליזיס דורש בדיקת טרומבו-אלסטו-גרפי {TEG}, בדיקה שניתן לעשותה רק בבית החולים.

מחקרים חותכים

ממבט חטוף במחקר הראשון {CRASH-2} נראה כי מדובר בלא פחות ממחקר יוצא דופן. החוקרים הכלילו יותר מ- 20,000 מטופלים ביותר מ- 40 מדינות והדגימו יתרון בעל מובהקות סטטיסטית בהשרדות ל- 28 יום בקרב המטופלים שטופלו בחומצה טרנאקסמית, כמו גם ירידה בתמותה הכללית בעקבות הדימום.

כמו כן, נמצא כי התמותה עולה אם התרופה מסופקת לאחר 3 שעות מרגע הפציעה. אולם, כאשר צוללים עמוק לתוך המחקר עולות שאלות משמעותיות לגבי השימוש הנרחב ותוקף המחקר.

נתחיל- למרות שהמחקר היה מחקר רב מוסדי, רק 1.4% מהמוסדות שהוגדרו במחקר כמרכזי טראומה, היו באותה רמת איכות של מרכזי טראומה מודרניים הקיימים כיום בארה"ב. נתון זה הופך את תוצאות המחקר כקשות להשלכה על מדינות רבות. בנוסף ואולי אף חשוב יותר, פחות מ- 50% מהמטופלים שהוכללו במחקר עמדו בקריטריונים של לחץ הדם או הדופק ורק ל- 50.8% מהמטופלים ניתנו בפועל מוצרי דם בעירו.

בעיות נוספות עם מחקר זה כוללות, אי בהירות לגבי שיטת הניטור או הטיפול במטופלים והעדר סולם חומרת פגיעה {INJURY SEVERITY SCORING- ISS}. כמו כן, לא היה מידע מדויח לגבי איבוד דם והעדר מידע לגבי תופעות לוואי חמורות.

מחקר זה היה זקוק ל- 20,000 מטופלים על מנת להדגים הפחתה מוחלטת של רק 0.8% במקרי המוות הנגרמים ע"י דימום. לסיום, זוהי תופעה די מוזרה, שתרופה הניתנת תחת חלון זמן של 3 שעות מספקת יתרון בתמותה, אך אם היא ניתנת לאחר חלון זמן זה, התמותה למעשה עולה.

המחקר השני { MATTERS } הינו מחקר רטרוספקטיבי שבוצע בב"יח אמריקאי צבאי באפגניסטן במשך כשנתיים. החוקרים זיהו 896 מטופלים דומים { הן חיילים והן אזרחים } שנפגעו באופן חמור וקיבלו עירוי אחד לפחות של כדוריות דם אדומות בתוך 24 שעות מקבלתם.

מחקר זה הדגים כי השימוש בחומצה טרנאקסמית הפחית את התמותה מכל הגורמים למשך 48 שעות והוריד את התמותה בב"יח. הגורם המבלבל במחקר זה, הינו שמחקר זה הוא מחקר רטרוספקטיבי, נתון המשנה את האופן שבו יש להביט על התוצאות.

בנוסף, הפרוטוקול למתן חומצה טרנאקסמית השתנה במהלך תקופה הזמן שבה בוצע המחקר, תוך שמתן התרופה עובר מההחלטה אישית של הרופא להחלטה על סמך פרוטוקול. לסיום ואולי אף החשוב ביותר, הודגמה עלייה סטטיסטית משמעותית, הן בהיווצרות פקתת הורידים העמוקים { DEEP VEIN } וכן בתסחיף ריאתי { PULMUNARY EMBOLISM- PE } בקבוצת המטופלים שקיבלו חומצה טרנאקסמית.

במחקר רטרוספקטיבי שנעשה במרכז טראומה במיאמי ופורסם ב- 2014, החוקרים סקרו את ניסיונם בשימוש בחומצה טרנאקסמית בין השנים 2009 עד 2013. המטופלים קיבלו חומצה טרנאקסמית על סמך שיקול דעת של רופאי הטראומה שקיבלו אותם ובאותו מינון כפי שניתן במחקרים לעיל.

כאשר החוקרים חיפשו את המטופלים שדרשו ניתוחים דחופים ועירוניים, הם מצאו כי בקרב המטופלים הדחופים ביותר, שימוש בחומצה טרנאקסמית היה מקושר עם אחוזי תמותה גבוהים יותר, ללא קשר לפרק הזמן שבו ניתנה התרופה.

החוקרים סיכמו כי העדר היתרון משימוש בחומצה טרנאקסמית נוצר כתוצאה מפרק הזמן שבו סופקה התרופה במרכז הטראומה. הבעיות עם מחקר זה הינן כי מדובר במחקר רטרוספקטיבי שבוצע במרכז אחד בלבד, עם מספר נמוך יחסית של מטופלים.

מחקר רטרוספקטיבי נוסף שפורסם לאחרונה ובוצע בהאוסטון, בחן את המקומות שבהם בוצע שימוש בחומצה טרנאקסמית בין השנים 2009-2013. בנוסף לשימוש בקריטריונים ובמינון של מחקר CRASH-2, החוקרים אף זיהו מטופלים שהציגו פיברינוליזיס בעזרת בדיקת TEG.

ההשערה של החוקרים הייתה, שע"י זיהוי של מטופלים הסובלים מהיפר פיברנוליזיס ובעקבות כך ההבנה היא כי בעייתם יכולה להיפתר ע"י חומצה טרנאקסמית, הם מצפים לראות עלייה בהישרדות בפצועי טראומה.

אולם, לאחר פענוח תוצאות המחקר, הם זיהו כי חומצה טרנאקסמית לא הייתה מקושרת להפחתה בתמותה. למעשה, לאחר ביצוע התאמות למספר משתנים, התגלתה עלייה בתמותה ב- 24 שעות שלא תורגמה לתמותה הכללית.

ממצאים מעניינים אחרים שעלו מהמחקר היו כי לא היה סיכוי מוגבר להיווצרות תסחיפים וכי בדיקת TEG חוזרת לא הדגימה כי ההיפר פיברינוליזיס תוקן לאחר מתן חומצה טרנאקסמית.

ישנם מחקרים המתקיימים כיום בקדם בית החולים בפיטסבורג ובאוסטרליה, אך עדיין אין מידע זמין ממחקרים אלו.

מסקנות

החיפוש המתמשך אחר שליטה בדימומים הוביל את קהילת הטראומה לאמץ גישות ותרופות שונות, שמעולם למעשה לא הוכחו. במקרה של חומצה טרנאקסמית, התרופה החדשה ביותר מתוך רשימה ארוכה של תרופות המתאימות לעצור דימום לא ניתוחי, ראינו רק מחקר אחד שעמד בסטנדרטים טובים של עולם המחקרים והיה אקראי, פרוספקטיבי ומבוקר.

אולם, במחקר זה, ישנם סדקים מתודולוגיים רבים שצריכים לספק הפוגה מהשימוש עבור כל אלו שמעורבים בטיפול בפצועי טראומה.

בנוסף, אנו יודעים כיום כי לא כל הדימומים בפצועי הטראומה הם אותם דימומים. מתן תרופה ללא מידע שניתן לספק כיום רק במרכז טראומה, עלול למעשה להזיק למטופלים.

בזמן שמעל לפני השטח קל לראות מדוע למספר קבוצות ישנה התלהבות לא ברורה למתן חומצה טרנאקסמית, במציאות, בזמן זה, ישנו מעט מאוד מידע המציע כי השימוש בתרופה עוצר דימומים בכל הפצועים המטופלים במערכות החירום. ישנן יותר מדי שאלות ללא מענה לגבי השימוש בחומצה טרנאקסמית באזורים עם מערכות טראומה מתקדמות. לדוגמה, איננו יודעים את המינון האופטימלי, אוכלוסיית המטופלים, התזמון, התגובות הבין תרופתיות, תופעות הלוואי או הסיבוכים הקיימים בהקשר לפצועי הטראומה.

כמו שראינו לפני כמה שנים עם פקטור 7, טיפול מתואם היטב, מהיר ויעיל, הכולל פינוי מהיר, שיטות טיפוליות מודרניות {כגון מתן עירווי מאוזן} והעברה מהירה של המטופל לקבלת טיפול דפיניטיבי, הם חלקי הטיפול שהיו את הגורמים העיקריים לתרומה להישרדות.

למרות שהנטייה הטבעית שלנו היא לספק התערבות כל שהיא למטופלים במצב קשה, הטיפול הטוב ביותר בקדם בית החולים עבור פצועי טראומה מדממים צריך להתמקד בפינוי מהיר. פינוי מהיר של פצועי טראומה המצויים בהלם ללא כל התערבות בדרך, איננו כישלון של הטיפול בקדם בית החולים.

לסיום, הטיפול הטוב ביותר לפצוע טראומה מדמם יינתן בתוך בית החולים ועד שיהיה מידע טוב שיתמוך בשימוש בקדם בית החולים, יש לעצור את השימוש בחומצה טרנאקסמית לצורך ביצוע מחקרים פרוספקטיביים איכותיים שיעשו בתוך בתי החולים.

המאמר פורסם בגיליון JEMS- 5/16, תורגם ונערך ע"י איתי טילינגר- פרמדיק

מרחב ירקון