

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 27.12.2023 • Zaakceptowano/Accepted: 19.02.2024

© Akademia Medycyny

**Stosowanie kwasu traneksamowego u pacjentów urazowych w celu zminimalizowania krwotoku*****Use of tranexamic acid in injury patients to reduce hemorrhage*****Dominika Nowak<sup>1</sup>, Małgorzata Grześkowiak<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Studentka Wydziału Lekarskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>2</sup> Zakład Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**Streszczenie**

Według Światowej Organizacji Zdrowia urazy spowodowane wypadkami są przyczyną 8% zgonów na całym świecie, a w Polsce są one wiodącą przyczyną śmierci wśród osób w wieku od 15 do 24 lat. Kluczowym czynnikiem przyczyniającym się do zgonu pacjentów urazowych jest krwotok, który uważany jest za najczęstszą przyczynę śmierci możliwą do uniknięcia. Ciągłe zatem trwają poszukiwania sposobów na ograniczenie śmiertelności pacjentów z zagrażającymi życiu krwotokami w następstwie urazów. Kwas traneksamowy jest pochodną aminokwasu lizyny i wiążąc się z plazminogenem hamuje proces fibrylizy, prowadząc do stabilizacji skrzepu. Jest on przedmiotem wielu badań, takich jak CRASH-2, czy MATTERS, które udowodniły jego skuteczność w ograniczaniu śmiertelności spowodowanej krwotokiem u pacjentów pourazowych z objawami wstrząsu krwotocznego. Najbardziej skuteczny jest na etapie udzielania pomocy przedszpitalnej, jeśli zostanie podany w ciągu trzech godzin od wystąpienia urazu, nie wykazując przy tym znaczących skutków ubocznych. Jego zastosowanie zostało uwzględnione w wytycznych International Trauma Life Support w celu minimalizowania krwotoku u pacjentów urazowych. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 42-50. doi:10.53139/AIR.20241802*

*Słowa kluczowe: krwotok, wstrząs krwotoczny, kwas traneksamowy*

**Abstract**

According to the World Health Organization, injuries resulting from accidents cause 8% of deaths worldwide, and in Poland they are the main cause of death among people aged 15 to 24. The key factor contributing to the death of trauma patients is hemorrhage, which is considered the most common preventable cause of death. Therefore, there is an ongoing search for ways to reduce mortality in patients with life-threatening hemorrhages following trauma. Tranexamic acid is a derivative of the amino acid lysine and by binding to plasminogen it inhibits the fibrinolysis process, leading to clot stabilization. It is the subject of many studies, such as CRASH-2 or MATTERS, which have proven its effectiveness in reducing mortality caused by hemorrhage in post-traumatic patients with symptoms of hemorrhagic shock. Tranexamic acid is most effective at the stage of pre-hospital care if administered within three hours of the injury, without showing any significant side effects. Its use is included in the International Trauma Life Support guidelines to minimize hemorrhage in trauma patients. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 42-50. doi:10.53139/AIR.20241802*

*Keywords: hemorrhage, hemorrhagic shock, tranexamic acid*

## Wstęp

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) urazy spowodowane wypadkami i przemocą są przyczyną śmierci ponad 4,4 milionów ludzi rocznie na całym świecie, stanowiąc tym samym 8% wszystkich zgonów [1]. W Polsce są one wiodącą przyczyną śmierci wśród ludzi w wieku od 15 do 24 lat (65,6% wszystkich zgonów) [2]. Kluczowym czynnikiem, przyczyniającym się do śmiertelności pacjentów urazowych, jest krwotok, który zaraz po urazach ośrodkowego układu nerwowego stanowi najczęstszą przyczynę zgonu [3]. Krwotok pourazowy może mieć różnorodną lokalizację. Możemy mieć do czynienia z krwotokiem zewnętrznym w przypadku ran otwartych, lub też z krwotokiem wewnętrznym przebiegającym z wynaczynieniem krwi do jam ciała [4]. Co istotne, krwotok jest uważany również za wiodącą przyczynę zgonów, potencjalnie możliwą do uniknięcia na szpitalnych oddziałach, dlatego temat udoskonalania metod hamowania krwotoku jest ciągle żywo poruszany na arenie międzynarodowej [5].

Na przestrzeni lat pojawiły się liczne badania, takie jak CRASH-2, czy MATTERS [6,7], analizujące skuteczność podawania kwasu traneksamowego w krwotokach wywołanych urazami. Badania te dowiodły, że ze względu na swoje działanie stabilizujące skrzep kwas traneksamowy może istotnie zmniejszać śmiertelność pacjentów urazowych na skutek krwotoku, szczególnie po szybkim podaniu na etapie przedszpitalnym.

## Krwotok - skutki i zagrożenia

Przyjmuje się, że u zdrowego, dorosłego człowieka w układzie krwionośnym przeciętnie znajduje się od 4,5 do 5,5 litra (l) krwi [8]. W normalnych warunkach utrata do 15% krwi nie powoduje znaczących zaburzeń funkcjonowania organizmu ani objawów. Większa utrata krwi prowadzi do rozwinięcia wstrząsu hipowolemicznego i skutkuje istotnymi zaburzeniami funkcjonowania, które narastają wraz ze wzrostem utraty krwi. Na tej podstawie The American College of Surgeon sporządziło klasyfikację wstrząsów krwotocznych dzieląc je na cztery klasy w zależności od stopnia utraty krwi oraz przyporządkowując im spodziewane objawy [9].

Krwotoki są najczęstszą przyczyną śmierci pacjentów urazowych podczas pierwszej doby od wystąpienia obrażeń. Według analizy przeprowadzonej w Centrum Leczenia Urazów Wielonarządowych SPSK1 w Szczecinie w trakcie pierwszej i drugiej doby pobytu w szpitalu odnotowano zgon jednej trzeciej pacjentów z urazami wielonarządowymi [11]. W większości przypadków przyczyną śmierci był wstrząs hipowolemiczny spowodowany rozległymi obrażeniami i krwotokiem. Śmiertelność w późniejszym okresie związana była z komplikacjami wynikającymi z pierwotnego urazu, niewydolnością wielonarządową i posocznicą [11].

Wstrząs definiowany jest jako stan zagrożenia

Tabela I. Klasyfikacja wstrząsu krwotocznego. Na podstawie „Resuscytacja na poziomie zaawansowanym. Nagłe zatrzymanie krążenia – postępowanie przed, w trakcie i po” pod redakcją Małgorzaty Grześkowiak [10]

Table I. Classification of hemorrhagic shock. Source: „Resuscytacja na poziomie zaawansowanym. Nagłe zatrzymanie krążenia – postępowanie przed, w trakcie i po” edited by Małgorzata Grześkowiak [10]

	Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV
Utrata krwi (%)	<15%	15-30%	30-40%	>40%
Objętość utraconej krwi (ml)	<750	750-1500	1500-2000	>2000
Ciśnienie tętnicze	w normie	w normie	↓	↓↓
Napięcie tętna	w normie lub obniżone	obniżone	obniżone	nitkowane
Częstość akcji serca (uderzenie/min)	<100	>100	>120	>140
Produkcja moczu (ml/godz.)	>30	20-30	5-15	brak
Częstotliwość oddechów (oddechy/min)	14-20	20-30	30-40	>35
Ośrodkowy układ nerwowy	osoba nieco zaniepokojona	osoba niespokojna	osoba niespokojna i splątana	osoba splątana i ospała

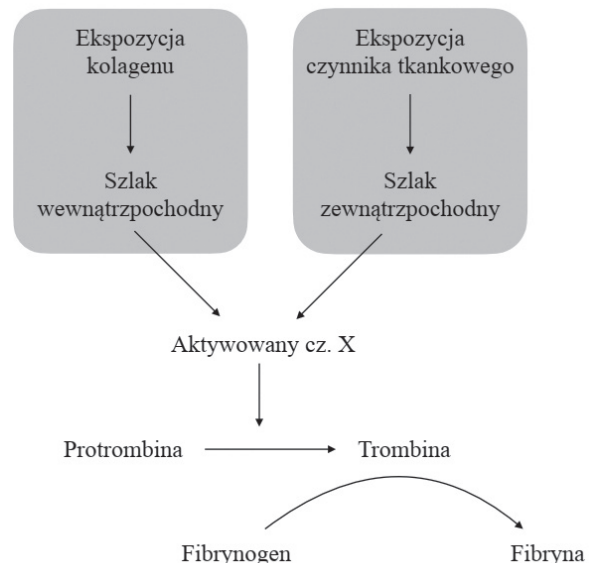
↓ - obniżenie, ↓↓ - znaczne obniżenie

życia, w którym dochodzi do niedotlenienia tkanek i komórek z powodu niewystarczającej podaży tlenu, zwiększonego zapotrzebowania na tlen lub kombinacji obu tych czynników [12,13]. Najczęściej jest to spowodowane uogólnioną postacią niewydolności krążenia przebiegającą z redukcją perfuzji tkanek, tak jak ma to miejsce w przypadku wstrząsu krwotocznego na drodze utraty krwi. Należy mieć jednak na uwadze, że wstrząs nie zawsze przebiega z obniżeniem ciśnienia tętniczego. Skutki wstrząsu są początkowo odwracalne, jednak wraz z czasem i postępowaniem hipoperfuzji tkanek zmiany te mogą stać się nieodwracalne i prowadzić do rozwinięcia powikłań spowodowanych niedokrwieniem narządów w postaci dysfunkcji wielonarządowej, a w ostateczności śmierci [12]. Z tego powodu kluczowa jest jak najszybsza diagnoza przyuczyny wstrząsu i rozpoczęcie leczenia.

Początkowo reakcje kompensacyjne organizmu, takie jak tachykardia, centralizacja krążenia, czy hiperwentylacja, a także pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), prowadzą do utrzymania prawidłowego ciśnienia krwi [14]. W miarę postępowania wstrząsu reakcje kompensacyjne ulegają wyczerpaniu i prowadzą do rozwinięcia wstrząsu zdekompensowanego (klasa III i IV), który objawia się hipotensją (ciśnienie tętnicze poniżej 90 mmHg lub jego spadek o 40 mmHg) oraz zaburzeniami rytmu serca [13]. Zaobserwować można również objawy takie jak bledność powłok skórnych, lęk, niepokój, skąpomocz czy nudności i wymioty. Nieskompensowany wstrząs może prowadzić do poważnych komplikacji włączając przednerkową niewydolność nerek, ostrą niewydolność wątroby, ostrą niewydolność oddechową oraz deficyty neurologiczne, w tym śpiączkę [14]. Wystąpić mogą także krwawienie z przewodu pokarmowego, niedrożność porażenna jelit i przenikanie drobnoustrojów ze światła jelita do krwi prowadząc do sepsy. Zmniejszona objętość krwi krążącej prowadzi do niedotlenienia tkanek i rozwinięcia kwasicy metabolicznej wynikającej ze zwiększonej aktywności szlaku oddychania beztlenowego, którego produktem jest kwas mlekowy. Podwyższony poziom mleczanu we krwi stanowi zatem parametr odzwierciedlający stopień niedotlenienia organizmu i tym samym informuje o zaawansowaniu wstrząsu u pacjenta [15].

Innym ważnym następstwem urazów i związanych z nimi utratą krwi jest koagulopatia [15]. W prawidłowych warunkach uszkodzenie naczyń prowadzi do uruchomienia procesów hemostazy składającej się

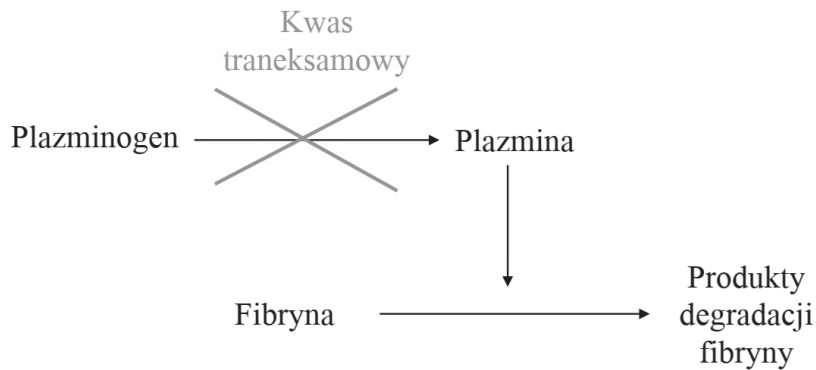
z trzech głównych etapów: zwężenie naczynia, utworzenie czopu płytkowego oraz utworzenie włókien fibryny stabilizujących czop płytkowy i tym samym formujących skrzep. Fibryna, kluczowa dla utworzenia prawidłowego skrzepu, powstaje wskutek procesów kaskady krzepnięcia inicjowanej na drodze dwóch szlaków: wewnątrzpochodnego uruchamianego poprzez odsłonięcie kolagenu ściany naczyń oraz zewnątrzpochodnego inicjowanego przez ekspozycję czynnika tkankowego [16]. Jednocześnie oprócz procesów krzepnięcia inicjowane są także procesy fibrynolizy, które przy udziale plazminy prowadzą do rozkładu fibryny, a co za tym idzie, rozpadu skrzepu.



Rycina 1. Schemat przedstawiający procesy kaskady krzepnięcia. Modyfikacja własna w oparciu o "Fizjologia człowieka - zintegrowane podejście" Dee Unglaub Silverthorn [16]

Figure 1. Diagram showing the processes of the coagulation cascade. Own modification based on: "Fizjologia człowieka - zintegrowane podejście" Dee Unglaub Silverthorn [16]

Zaburzenia krzepnięcia krwi dotyczą około jednej trzeciej pacjentów urazowych [15]. Dowiedziono, że nasilenie koagulopatii i fibrynolizy zwiększa się wraz ze wzrostem rozległości obrażeń [17]. Jest to prawdopodobnie spowodowane zwiększonym uwalnianiem



Rycina 2. Schemat obrazujący mechanizm działania kwasu traneksamowego. Modyfikacja własna w oparciu o: “Tranexamic Acid for Acute Hemorrhage: A Narrative Review of Landmark Studies and a Critical Reappraisal of Its Use Over the Last Decade” - Lier Heiko, Maegele Marc, Shander Aryeh [23]

Figure 2. Diagram showing the mechanism of action of tranexamic acid. Own modification based on: “Tranexamic Acid for Acute Hemorrhage: A Narrative Review of Landmark Studies and a Critical Reappraisal of Its Use Over the Last Decade” - Lier Heiko, Maegele Marc, Shander Aryeh [23]

tkankowego aktywatora plazminogenu, przekształcającego nieaktywny plazminogen w aktywną plazminę, wskutek niedokrwienia i niedotlenienia tkanek, przez co proces fibrylizacji zaczyna przeważać nad procesem koagulacji [18]. Rozległe uszkodzenie śródbłonna naczyń i tkanek miękkich, które natychmiastowo indukują kaskadę krzepnięcia mają wpływ na dodatkowy mechanizm prowadzący do rozwoju zaburzeń krzepliwości. Prowadzą one do silnego wykorzystania czynników krzepnięcia i rozwoju tak zwanej koagulopatii ze zużycia. Istotnym problemem jest również znaczna utrata płytek oraz czynników krzepnięcia wraz z wyczyniającą się krwią. Stosowanie terapii płynowej i przetaczanie produktów krwiopochodnych prowadzi do wzrostu rozcieńczenia czynników krzepnięcia krwi i płytek u pacjentów nasilając tym samym problem koagulopatii, a także przyczyniając się do hipotermii, która dodatkowo upośledza funkcjonowanie płytek krwi i białek układu krzepnięcia [17,19]. Tak samo kwasica metaboliczna powstała na skutek niedokrwienia i hipoksji tkanek uważana jest za czynnik sprzyjający rozwojowi koagulopatii między innymi poprzez obniżenie aktywności czynników krzepnięcia [19].

### Mechanizm działania kwasu traneksamowego

Kwas traneksamowy jest pochodną aminokwasu lizyny odkrytą po raz pierwszy przez Shosuke i Utako

Okamoto w latach 60. XX wieku [20]. Przypisuje się mu działanie antyfibrynolityczne poprzez blokowanie przekształcania plazminogenu w aktywną plazminę. Fizjologicznie plazminogen przekształcany jest do aktywnej plazminy po uwolnieniu tkankowego aktywatora plazminogenu i przy jednoczesnej obecności fibryny. Aby proces degradacji fibryny był możliwy z plazminogenem musi połączyć się cząsteczka lizyny. Kwas traneksamowy posiadając wysokie powinowactwo do miejsc wiązania lizyny na cząsteczce plazminogenu blokuje ich interakcję, dzięki czemu hamuje rozkład włókien fibrynowych skrzepu stabilizując go i redukując krwawienie z uszkodzonego naczynia [18].

Pierwotnie kwas traneksamowy wykorzystywany był głównie w leczeniu obfitych miesiączek, ale na przestrzeni lat znalazł on zastosowanie również w innych dziedzinach medycyny, takich jak chirurgia, gdzie redukuje krwawienie okołoperacyjne i zmniejsza konieczność przeprowadzania transfuzji krwi nawet o 38% [21]. Szczególną grupą pacjentów są pacjenci z wrodzonymi koagulopatiami, na przykład hemofilią typu A i typu B, u których kwas traneksamowy ma także działanie wspomagające w krwawieniach, głównie z nosa i jamy ustnej, czy podczas przeprowadzania drobnych zabiegów takich jak usuwanie zęba [22]. Co istotne, badania wykazały, że kwas traneksamowy może mieć korzystne efekty w medycynie ratunkowej u pacjentów urazowych z masowymi krwotokami w celu stabilizacji skrzepów i ograniczenia krwawienia.

## Czy kwas traneksamowy może ratować życie?

Kwas traneksamowy ze względu na swoje właściwości antyfibrynolityczne coraz częściej postrzegany jest jako potencjalnie korzystny środek w medycynie ratunkowej w celu minimalizowania krwotoków u pacjentów urazowych. Na przestrzeni lat przeprowadzono liczne badania analizujące wpływ kwasu traneksamowego na śmiertelność pacjentów na skutek krwotoku.

### Badanie CRASH-2

CRASH-2 [6] to pierwsze randomizowane, kontrolowane badanie, które udowodniło korzystny wpływ kwasu traneksamowego na przeżywalność pacjentów z urazami. Przeprowadzono je w 274 szpitalach w 40 krajach na próbie 20221 pacjentów. Do badania kwalifikowano pacjentów dorosłych, u których czas od wystąpienia urazu był nie dłuższy niż 8 godzin i u których stwierdzono jednocześnie występowanie znacznego krwotoku lub ryzyko jego rozwinięcia. Za kryterium znacznego krwotoku uznano ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg, tachykardię powyżej 110 uderzeń/min lub obecność obu tych objawów. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymującej kwas traneksamowy (TXA) lub placebo - 0,9% roztwór chlorku sodu (NaCl). Kwas traneksamowy podawany był w dawce nasycającej 1 g w przez 10 minut, a następnie 1 g we wlewie przez 8 godzin.

Punktem końcowym badania było określenie śmiertelności pacjentów w obu grupach w ciągu 4 tygodni od przyjęcia, opisując przyczynę śmierci jako: krwawienie, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (zawał mięśnia sercowego, zatorowość płucna, udar), niewydolność wielonarządowa oraz inne. Pacjentów przydzielono do grup otrzymującej TXA (n=10096) i placebo (n=10115), a analizie poddano odpowiednio 10060 i 10067 pacjentów. Ogólna śmiertelność niezależnie od przyczyny była zredukowana w grupie przyjmującej TXA w stosunku do grupy otrzymującej placebo (14,5 vs. 16%). Ryzyko zgonu wskutek krwotoku było istotnie obniżone w grupie TXA w porównaniu do grupy placebo (4,9 vs. 5,7%). Odnotowano także różnicę w śmiertelności pomiędzy grupą TXA a grupą placebo spowodowanej incydentami zakrzepowo-zatorowymi (0,3 vs. 0,5%). Śmiertelność wynikająca z niewydolności wielonarządowej, urazów głowy i innych przyczyn nie

różniła się znacząco między dwoma grupami.

Wykazano, że wpływ TXA na ryzyko śmierci z powodu krwotoku różnił się w zależności od czasu między wystąpieniem urazu a rozpoczęciem leczenia. Śmiertelność z powodu krwotoku w przypadku rozpoczęcia leczenia w ciągu pierwszej godziny od urazu była istotnie zmniejszona w grupie TXA w stosunku do placebo (5,3 vs. 7,7%). U pacjentów zaczynających leczenie w przedziale od jednej do trzech godzin od urazu również odnotowano mniejsze ryzyko zgonu w grupie TXA w porównaniu z grupą placebo (4,8 vs. 6,1%). Leczenie rozpoczęte po trzech godzinach od urazu z kolei zwiększyło śmiertelność w grupie TXA w stosunku do grupy placebo (4,4 vs. 3,1%) [6]. Na podstawie tego można wnioskować, że wczesne podanie kwasu traneksamowego może w znaczący sposób zredukować ryzyko zgonu pacjentów urazowych, natomiast rozpoczęcie leczenia po ponad 3 godzinach od wystąpienia urazu może okazać się nieskuteczne.

### Badanie WOMAN

Wpływ kwasu traneksamowego na redukcję krwotoku odnotowano także w badaniu WOMAN [24] przeprowadzonym w 193 szpitalach w 21 krajach. Celem badania była analiza wpływu kwasu traneksamowego na hamowanie krwotoku związanego z porodem. Do badania zrekrutowano 20060 kobiet powyżej 16. roku życia z diagnozą krwotoku poporodowego, który definiowany był jako utrata minimum 500 ml krwi w przypadku porodu naturalnego, 1000 ml w przypadku cięcia cesarskiego, lub jakkolwiek utrata krwi, która skutkować mogła zaburzeniami hemodynamicznymi. Badaną procedurą było podanie kwasu traneksamowego w dawce 1 g w trakcie 10 minut. W przypadku nieustąpienia krwawienia lub ponownego pojawienia się krwawienia w ciągu 24 godzin, podawana była kolejna dawka kwasu traneksamowego w wysokości 1 g. Jako placebo zastosowano 0,9% roztwór chlorku sodu. Punktem końcowym badania miało być określenie śmiertelności kobiet oraz konieczności wykonania histerektomii w ciągu 42 dni.

Pacjentki zostały losowo przydzielone do grup otrzymujących kwas traneksamowy (n=10051) i placebo (n=10009), z których analizie poddano odpowiednio 10036 i 9985 pacjentek. Odnotowano łącznie 483 zgony, z czego 346 (72%) było spowodowane krwotokiem. Wykazano, że w grupie z TXA ryzyko zgonu z powodu krwotoku było istotnie mniejsze niż w grupie



placebo (1,5 vs. 1,9%). Śmiertelność z innych przyczyn (niewydolność oddechowa, niewydolność wielonarządowa, sepsa i inne) nie różniła się znacząco między grupą TXA a grupą placebo (2,3 vs. 2,6%). Podobnie jak w przypadku badania CRASH-2, zaobserwowano istotny wpływ opóźnienia w rozpoczęciu leczenia na skuteczność działania kwasu traneksamowego.

Kobiety, których leczenie rozpoczęto w ciągu 3 godzin od porodu obarczone były mniejszą śmiertelnością z powodu krwotoku w grupie TXA w stosunku do grupy placebo (1,2 vs. 1,7%). Istotnej różnicy pomiędzy grupami nie zaobserwowano natomiast u kobiet, których leczenie rozpoczęło się powyżej 3 godzin od porodu. Konieczność wykonania laparotomii w celu redukcji krwotoku była istotnie zmniejszona w grupie TXA w stosunku do grupy placebo (0,8 vs. 1,3%). Jednocześnie nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zawał mięśnia sercowego, udar) [24]. Na podstawie badania można zatem wnioskować o korzystnym wpływie kwasu traneksamowego na redukcję śmiertelności kobiet z powodu krwotoku poporodowego i konieczności wykonywania laparotomii nie wykazując przy tym działań niepożądanych.

## Badanie MATTERS

Wpływ kwasu traneksamowego na śmiertelność poszkodowanych w wyniku krwotoków został zbadany również w warunkach militarnych w obserwacyjnym badaniu retrospektywnym - MATTERS [7]. W analizie uwzględniono wyniki 896 pacjentów ze szpitala militarnego w Afganistanie. Przeanalizowano i porównano wyniki dwóch grup - jednej, która otrzymała TXA w ciągu 1 godziny od urazu (n=293) i drugiej, która nie otrzymała TXA (n=603). Kwas traneksamowy podawany był dożylnie w dawce 1 g w bolusie i był powtarzany w zależności od decyzji lekarza. W obu grupach znajdowali się pacjenci, którzy otrzymali 10 lub więcej jednostek koncentratu krwinek czerwonych (odpowiednio 125 i 196 pacjentów) i zostali poddani dodatkowej analizie. Celem badania było zbadanie śmiertelności pacjentów wskutek krwotoku w ciągu 24 i 48 godzin i śmiertelności wewnątrzszpitalnej ocenianej w ciągu 30 dni od przyjęcia.

W grupie pacjentów, którym podano TXA odnotowano obniżoną śmiertelność w ciągu 48 godzin w stosunku do grupy, która nie otrzymała TXA (11,3

vs. 18,9%), a także obniżoną śmiertelność wewnątrzszpitalną (17,4 vs. 23,9%). Taki sam efekt zaobserwowano również w osobnej analizie dla pacjentów po masywnej transfuzji zarówno w przypadku śmiertelności po 48 godzinach (odpowiednio 10,4 vs. 23,5%) jak i śmiertelności wewnątrzszpitalnej (odpowiednio 14,4 vs. 28,1%). Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic między grupami w ryzyku zgonu po 24 godzinach. W analizie ujęto także częstość występowania zaburzeń zakrzepowo-zatorowych pomiędzy dwoma grupami. W grupie TXA wykazano zwiększone ryzyko występowania zakrzepicy żył głębokich (2,4 vs. 0,2%) oraz zatorowości płucnej (2,7 vs. 0,3%). Autorzy zaznaczyli jednak, że fakt ten należy rozważyć w kontekście znacznej ciężkości urazów pacjentów biorących udział w badaniu. Uwzględnić należy także korzyści wynikające ze stosowania kwasu traneksamowego, który zmniejszył ogólną śmiertelność pacjentów relatywnie o 27%, a w grupie pacjentów po masywnej transfuzji nawet o 49% [7].

## Badanie Cal-PAT

Badaniem, które zademonstrowało wpływ kwasu traneksamowego na redukcję śmiertelności wskutek krwotoku u pacjentów urazowych jest również badanie Cal-PAT [25]. Jest to badanie obserwacyjne prospektywne z uwzględnieniem retrospektywnej grupy kontrolnej. Zostało przeprowadzone na podstawie danych z ośmiu ośrodków w Kalifornii, USA. Do badania kwalifikowani byli pacjenci powyżej 18 roku życia z raną tępą lub kłutą i obecnymi wykładnikami wstrząsu krwotocznego (tachykardia powyżej 120 uderzeń/min, ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg). Kwas traneksamowy podawany był w oparciu o protokół z badania CRASH-2 - 1 g dożylnie przez 10 minut. Po dotarciu do szpitala pacjenci, którzy w dalszym ciągu spełniali kryteria badania otrzymywali kolejną dawkę 1 g TXA w ośmiogodzinnym wlewie. Próbę kontrolną stanowili pacjenci, którzy nie otrzymali TXA. Celem badania było porównanie śmiertelności obu grup po upływie 24 godzin, 48 godzin i 28 dni.

W badaniu uwzględniono łącznie wyniki 724 pacjentów - 362 w grupie TXA i 362 w grupie kontrolnej. Mediana czasu od wystąpienia urazu, w którym pacjenci otrzymali kwas traneksamowy to 33 minuty. W analizie zanotowano obniżoną śmiertelność po 28 dniach w grupie TXA w stosunku do grupy kontrolnej (3,6 vs. 8,3%). Największą różnicę zaobserwowano

w śmiertelności po 28 dniach w grupie pacjentów, którzy wymagali transfuzji krwi (8,5 vs. 23,2%). Nie zaobserwowano natomiast różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do działań niepożądanych (zawał mięśnia sercowego, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, udar) [25].

## Optimalizacja działania kwasu traneksamowego

Pilna interwencja konieczna w przypadkach silnego pourazowego krwotoku wymaga uwzględnienia czynników wpływających na skuteczność stosowania kwasu traneksamowego. Szczególnie ważnymi aspektami są droga oraz czas podania.

W nagłych przypadkach parenteralna podaż leków może mieć znaczący wpływ na odpowiedź pacjentów na leczenie, dlatego dożylna droga (*i.v.*) podania kwasu traneksamowego była najczęściej stosowana w badaniach. Ze względu na nieliczne przypadki, w których dostęp dożylny może być trudny do uzyskania, należy również rozważyć inne porównywalnie skuteczne metody podaży kwasu traneksamowego. W warunkach bojowych, podobnych do tych opisanych w badaniu MATTERS [7], kwas traneksamowy został zastosowany również domięśniowo (*i.m.*) za pomocą autostrzykawki [26]. Droga podania nie wpłynęła znacząco na efektywność kwasu traneksamowego i w obu badaniach można było zaobserwować spadek śmiertelności w grupie, w której zastosowano kwas traneksamowy [27].

Wyniki wielu badań zgodnie wskazują na to, że kwas traneksamowy osiąga największą skuteczność w minimalizowaniu śmiertelności na skutek krwotoku, jeśli jest podany w ciągu trzech godzin od wystąpienia urazu [6,7,24,27]. Wynikać to może z jego mechanizmu działania. Kwas traneksamowy hamuje proces fibrylizacji między innymi za pomocą wiązania plazminogenu. U pacjentów pourazowych najwyższe stężenie aktywatora plazminogenu (tPA) we krwi osiągane jest w ciągu 30 minut od wystąpienia urazu, a samego plazminogenu w ciągu jednej godziny. Prawdopodobnie z tego powodu kwas traneksamowy ma największą skuteczność, jeśli jest podany w ciągu pierwszych trzech godzin od urazu [27]. Natomiast po tych trzech godzinach obserwuje się pik stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1), który jest naturalnym inhibitorem fibrylizacji [28] i podanie kwasu traneksamowego w tym czasie, czyli po trzech godzinach dodatkowo nasila hamowanie fibrylizacji

mogąc prowadzić do zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) [28], a zatem jest związane z większą śmiertelnością [6].

## Aktualizacja wytycznych International Trauma Life Support (ITLS)

W listopadzie 2019 roku została opublikowana aktualizacja stanowiska ITLS dotyczącego roli kwasu traneksamowego w kontrolowaniu krwotoków pourazowych zgodnie z którym:

1. Istnieją wystarczające dowody, potwierdzające zasadność stosowania TXA w kontroli krwotoków pourazowych u osób dorosłych.
2. ITLS popiera stosowanie TXA u osób po urazie z objawami wstrząsu krwotocznego zgodnie z wytycznymi lokalnych organów nadzoru działań medycznych.
3. Stosowanie TXA zalecane jest po zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych, opanowaniu krwawienia i wstępnej resuscytacji płynowej.
4. Podaż TXA należy rozważyć na wczesnym etapie leczenia oraz podczas transportu. Zgodnie z wynikami najnowszych badań, TXA wykazuje największą skuteczność po podaniu w ciągu trzech godzin od wystąpienia urazu, a po tym czasie może być szkodliwy.
5. Zgodnie z aktualizacją z 2019 r. dostępne są wystarczające dowody, aby potwierdzić skuteczność TXA u pacjentów z pourazowym uszkodzeniem mózgu, jeśli zostanie podany w ciągu trzech godzin [29].

Opierając się na wynikach badań wpływu kwasu traneksamowego na krwotok u pacjentów dorosłych, zwrócono także uwagę na jego potencjalnie korzystny efekt w przypadku pacjentów pediatrycznych [30]. Ograniczone badania na pacjentach pediatrycznych sugerują jego podobną skuteczność jak u pacjentów dorosłych. Badanie PED-TRAX [31] w warunkach bojowych potwierdziło korzystny wpływ kwasu traneksamowego na zmniejszenie śmiertelności pediatrycznych pacjentów urazowych z powodu krwotoku nie zwiększając przy tym ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Na podstawie wyników badań pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych European Resuscitation Council (ERC) w wytycznych z 2021 roku zaleciło stosowanie kwasu traneksamowego u dzieci ze znaczącym krwotokiem pourazowym w ciągu trzech godzin od urazu [32].

## Działania niepożądane kwasu traneksamowego

Kwas traneksamowy ze względu na właściwości antyfibrynolityczne podejrzewany był o potencjalne skutki uboczne w postaci incydentów zakrzepowo-zatorowych. Wiele analiz, w tym badanie CRASH-2 nie wykazało negatywnych efektów podawania kwasu traneksamowego, jeśli leczenie zastosowano poniżej trzech godzin od wystąpienia urazu, stanowiąc zatem o jego bezpiecznym stosowaniu w warunkach przedszpitalnych. Mimo braku istotnych różnic w występowaniu zaburzeń zakrzepowo-zatorowych pomiędzy grupami w badaniu CRASH-2, w grupie otrzymującej kwas traneksamowy zaobserwowano zwiększoną śmiertelność z powodu krwotoku w przypadku rozpoczęcia leczenia powyżej trzech godzin od urazu pokazując tym samym ograniczenie jego skuteczności wraz z opóźnieniem jego podania, a nawet sugerując jego wpływ na zwiększenie ryzyka zgonu.

Niektórzy, w tym autorzy badania MATTERS, wykazali w swoich analizach wpływ podawania kwasu traneksamowego na zwiększenie incydentów zakrzepowo-zatorowych - zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Pojawiają się jednak głosy, że do ujawnienia efektów niepożądanych mógł się przyczynić

brak profilaktyki przeciwzakrzepowej [27]. Co więcej, część autorów zauważa, że zapotrzebowanie na płyny u osób, u których zastosowano kwas traneksamowy jest większe niż u osób, które go nie otrzymały [33]. Tłumaczy się to hipowolemią wynikającą z ostrej utraty krwi lub zbyt szybką infuzją kwasu traneksamowego, który w wyniku szybkiego podania może przyczynić się do pogłębienia hipotensji [22,27,33]. Biorąc pod uwagę korzyści stosowania kwasu traneksamowego i małą częstość występowania efektów niepożądanych, uznaje się go za generalnie bezpieczny środek w przeciwdziałaniu efektem krwotoku u pacjentów urazowych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak / None

ORCID

Małgorzata Grześkowiak 0000-0003-4215-8730

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Małgorzata Grześkowiak

Zakład Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu, ul. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 36

✉ mgrzesko@ump.edu.pl

## Piśmiennictwo/References

1. <https://www.who.int/teams/social-determinants-of-health/injuries-and-violence>, dostęp: 09.10.2023.
2. <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/MDB/injuries>, dostęp: 09.10.2023.
3. Latif RK, Clifford SP, Baker JA, Lenhardt R, et al. Traumatic hemorrhage and chain of survival. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2023;31:25.
4. Johnson AB, Burns B. Hemorrhage. In: StatPearls. StatPearls Publishing 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542273/>, dostęp 11.10.2023.
5. Schoeneberg C, Schilling M, Hussmann B, et al. Preventable and potentially preventable deaths in severely injured patients: a retrospective analysis including patterns of errors. *Eur J Trauma Emerg Surg Off Publ Eur Trauma Soc* 2017;43:481-9.
6. Roberts I, Shakur H, Coats T, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess* 2013;17:1-79.
7. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERS) Study. *Arch Surg* 2012;147(2):113-9.
8. Roberts I, Shakur-Still H, Afolabi A, et al. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2020;395:1927-36.
9. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E i wsp. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100.
10. Grześkowiak M. (red.). Resuscytacja na poziomie zaawansowanym. Nagłe zatrzymanie krążenia - postępowanie przed, w trakcie i po. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; Poznań, 2022:35-58.



11. Dziubiński D, Abramczyk U, Ciechanowicz D i in. Analiza przyczyn urazów, zakresu obrażeń i wyników leczenia pacjentów Centrum Leczenia Urazów Wielonarządowych SPSK I w Szczecinie w 2015 roku. Porównanie wyników z lat 2015 i 2007. *Pol Przegl Chir* 2019;91:29-35.
12. Gaieski DF, Mikkelsen ME. Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults. *UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/definition-classification-etiology-and-pathophysiology-of-shock-in-adults>, dostęp: 07.11.2023.
13. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C i wsp. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40:1795-815.
14. Wstrząs. W: Gajewski P, Jaeschke R (red.). *Interna Szczeklika* 2023. Kraków: Medycyna Praktyczna;2023:143-51.
15. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care* 2023;27:80.
16. Krew. W: Panikowska B (red.). *Fizjologia Człowieka: Zintegrowane Podejście*. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie;2021: 468-92.
17. Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Current management of massive hemorrhage in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012;20:47.
18. Nishida T, Kinoshita T, Yamakawa K. Tranexamic acid and trauma-induced coagulopathy. *J Intensive Care* 2017;5:5.
19. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primer* 2021;7:1-23.
20. Okamoto S, Okamoto U. Amino-Methyl-Cyclohexane-Carboxylic Acid: Amcha. *Keio J Med* 1962;11:105-15.
21. Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3054.
22. Chauncey JM, Wieters JS. Tranexamic Acid. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532909/>, dostęp 29.10.2023.
23. Lier H, Maegele M, Shander A. Tranexamic Acid for Acute Hemorrhage: A Narrative Review of Landmark Studies and a Critical Reappraisal of Its Use Over the Last Decade. *Anesth Analg* 2019;129:1574-84.
24. Shakur H, Roberts I, Fawole B, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2017;389:2105-16.
25. Neeki MM, Dong F, Toy J, et al. Tranexamic Acid in Civilian Trauma Care in the California Prehospital Antifibrinolytic Therapy Study. *West J Emerg Med* 2018;19:977-86.
26. Wright C. Battlefield administration of tranexamic acid by combat troops: a feasibility analysis. *BMJ Mil Health* 2014;160:271-2.
27. Stansfield R, Morris D, Jesulola E. The Use of Tranexamic Acid (TXA) for the Management of Hemorrhage in Trauma Patients in the Prehospital Environment: Literature Review and Descriptive Analysis of Principal Themes. *Shock* 2020;53:277-83.
28. Roberts I, Edwards P, Prieto D, et al. Tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploration of benefits and harms. *Trials* 2017;18:48.
29. <https://www.itrauma.org/wp-content/uploads/2020/01/Current-Thinking-TXA-Resource-Document-Update-FINAL-November-2019.pdf>, dostęp: 15.12.2023.
30. Beno S, Ackery AD, Callum J, Rizoli S. Tranexamic acid in pediatric trauma: why not? *Crit Care* 2014;18:313.
31. Eckert MJ, Wertin TM, Tynner SD, et al. Tranexamic acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting: The pediatric trauma and tranexamic acid study (PED-TRAX). *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77:852-8.
32. de Voorde PV, Turner NM, Djakow J, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. *Resuscitation* 2021;161:327-87.
33. Valle EJ, Allen CJ, Van Haren RM, et al. Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76:1373-8.