

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 22(3), 204-209
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review Article

POSITIVE IMPACT OF TRANEXAMIC ACID IN VARIOUS MEDICAL SETTINGS

Katarzyna Herjan^{*1}, Piotr Armański², Jakub Olszewski³, Magdalena Sitnik³, Maciej Bara⁴

¹ Center of Postgraduate Medical Education, Prof. W. Orłowski Memorial Hospital, 00-401 Warsaw, Poland.

² District Hospital in Sochaczew, 96-500 Sochaczew, Poland.

³ Masovian Brodnowski Hospital, 03-242 Warsaw, Poland.

⁴ Infant Jesus Clinical Hospital, Medical University of Warsaw, 02-005 Warsaw, Poland.

* Correspondence, e-mail: katarzyna_herjan@icloud.com

Received: 02.07.2024 / Accepted: 03.09.2024 / Published: 24.09.2024

ABSTRACT

The role of successful hemostasis cannot be overemphasized. Bleeding can occur due to various reasons and its cause is not always evident. Any delay in restoring proper hemostasis is associated with an increased risk of complications and therefore results in increased mortality. Discovered in 1962 by Japanese researchers Shosuke and Utako Okamoto, tranexamic acid (TXA) is an anti-fibrinolytic agent that inhibits plasminogen activation by blocking the lysine binding sites on plasminogen. Thanks to its ability to inhibit fibrinolysis it stabilizes the preformed fibrin mesh-work and has a beneficial effect in reducing blood loss in a wide range of clinical settings. TXA has been shown to reduce the risk of perioperative bleeding in patients undergoing noncardiac surgeries. CRASH (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage) trials provided the largest body of evidence confirming the effectiveness of early administration of TXA, defined as administration within 3 hours after trauma, in reducing mortality in patients with severe injuries and traumatic brain injury. Recent evidence indicates that TXA administration in the treatment of postpartum hemorrhage results in notable mortality reduction. Topical or locally injected tranexamic acid may reduce blood loss with negligible risk of systemic adverse effects. More high-quality studies are needed to determine safety, efficacy, and dosage. The risk of serious adverse events, especially vascular occlusive events, in patients receiving TXA compared to the placebo group did not differ significantly.

KEYWORDS: tranexamic acid, antifibrinolytic agents, bleeding, trauma

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Proces fibrylizacji, polegający na rozpuszczeniu zakrzepu, zachodzi z udziałem enzymów. Kluczowym dla fibrylizacji enzymem proteolitycznym jest plazmina powstająca z nieczynnego proenzymu plazminogenu pod wpływem tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) oraz aktywatora plazminogenu o typie urokinazy (u-PA).

Równowaga pomiędzy procesami krzepnięcia krwi a procesami fibrylizacji jest kluczowa w celu zapobiegania masywnym krwawieniom przy jednoczesnym zapewnieniu odpowiedniego ukrwienia tkanek. Zaburzenia w postaci przewagi procesów fibrylizacji mogą skutkować krwawieniem nawet mimo zastosowania prawidłowej hemostazy podczas zabiegu oraz precyzyjnej techniki operacyjnej[1]. Występuje wiele możliwych przyczyn krwawienia, jednocześnie nie zawsze istnieje możliwość

szybkiego i specyficznego działania mającego na celu jego zahamowanie, stąd skuteczny, bezpieczny i niespecyficzny związek o działaniu hamującym krwawienie pełni istotną rolę w procesie zachowania hemostazy. Jedną z możliwych metod redukcji krwawienia jest zastosowanie leków antyfibrynolitycznych, do których należą kwas traneksamowy (TXA), kwas ϵ -aminokapronowy oraz aprotynina. Po wycofaniu z obrotu w 2008 roku aprotyniny z powodu powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, ryzyka wystąpienia niewydolności nerek oraz zwiększonego ryzyka umieralności, odkryty w latach 60. XX wieku kwas traneksamowy stał się najchętniej używanym lekiem z grupy antyfibrynolityków [2,3]. Istnieją silne dowody potwierdzające skuteczność TXA w redukcji śmiertelności z powodu krwotoku poporodowego czy ciężkich urazów, w tym ostrego urazowego uszkodzenia mózgu, bez wzrostu ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Okotooperacyjne użycie

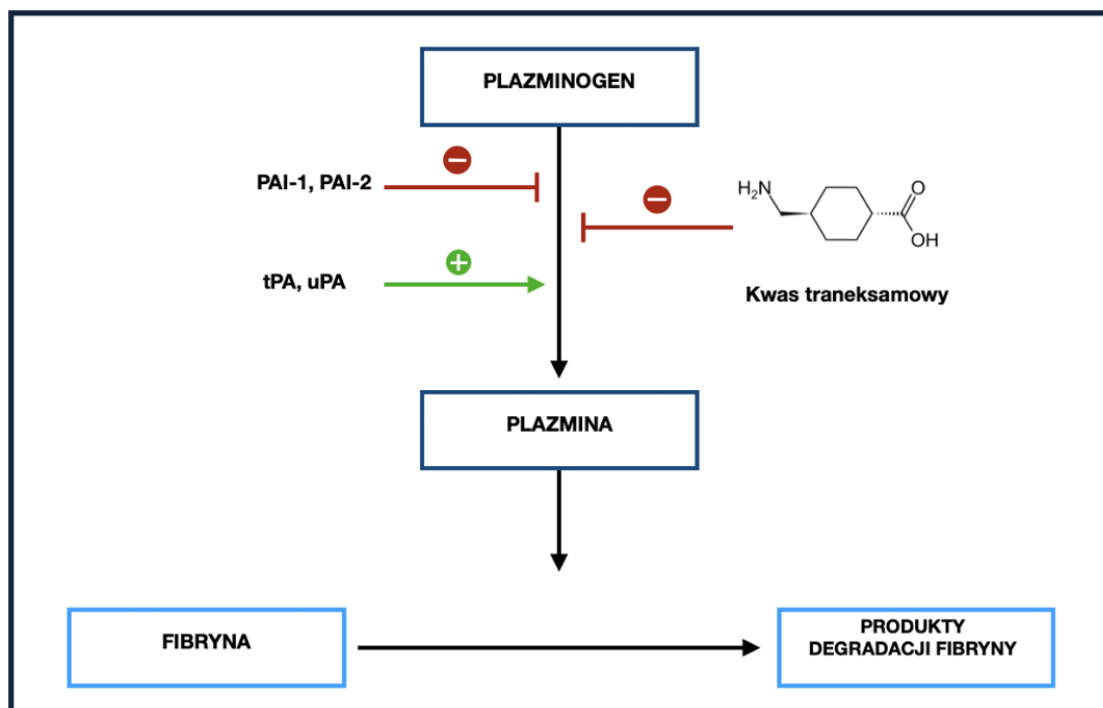
kwasy traneksamowy pozwala na zmniejszenie śródoperacyjnej utraty krwi, co skutkuje zmniejszeniem ryzyka transfuzji krwi i towarzyszących jej powikłań [4-6].

Celem pracy jest ocena wskazań klinicznych oraz korzyści płynących z zastosowania kwasu traneksamowego u pacjentów różnych specjalności.

2. Mechanizm działania

Kwas traneksamowy to syntetyczny aminokwas będący strukturalnym analogiem lizyny. Należy do grupy leków

antyfibrinolitycznych. Działanie przeciwkrwotoczne kwasu traneksamowego polega na hamowaniu fibrynolitycznej aktywności plazminy. Tworząc kompleks z plazminogenem osłabia zdolność przekształcenia się plazminogenu do jego aktywnej postaci - plazminy, a tym samym hamuje rozkład fibryny. W rezultacie dochodzi do stabilizacji rusztowania wytworzonego przez fibrynę w procesie hemostazy wtórnej, co prowadzi do zahamowania krwawienia. Mechanizm działania kwasu traneksamowego przedstawia Rysunek 1.



Rys. 1. Mechanizm działania kwasu traneksamowego.

Kwas traneksamowy wykazuje także działanie bezpośrednie na plazminę. Kompleks powstały w wyniku połączenia się kwasu traneksamowego z plazminą wykazuje słabszą aktywność fibrynolityczną w porównaniu z działaniem samej plazminy.

Kwas traneksamowy występuje w formie roztworu do wstrzykiwań oraz w formie doustnej. Okres półtrwania przy podaży doustnej wynosi 1 h, a w przypadku podaży dożylną sięga 2 h. W stężeniu leczniczym wiąże się z białkami osocza w około 3%, co znajduje swoje uzasadnienie w jego wiązaniu

z plazminogenem. Lek nie wiąże się z albuminami surowicy krwi [7]. Kwas traneksamowy jest usuwany z organizmu wraz z moczem, a szybkość jego eliminacji wynosi około 90% w ciągu pierwszych 24 godzin po dożylnym podaniu dawki 10 mg/kg mc. Głównym mechanizmem eliminacji leku jest przesączanie kłębuszkowe, stąd konieczna jest redukcja dawki u pacjentów z niewydolnością nerek uzależniona od osocznego stężenia kreatyniny [8]. Zmiany dawkowania kwasu traneksamowego w zależności od osocznego stężenia kreatyniny przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Dawkowanie kwasu traneksamowego w zależności od stężenia kreatyniny w surowicy krwi [7].

Stężenie kreatyniny w surowicy		Dawka dożylna	Częstotliwość
μmol/l	mg/dl		
120 do 249	1,35 do 2,82	10 mg/kg mc.	Co 12 h
250 do 500	2,82 do 5,65	10 mg/kg mc.	Co 24 h
>500	>5,65	5 mg/kg mc.	Co 24 h

Stężenie kwasu traneksamowego w tkankach oraz w płynie stawowym osiąga wartości podobne do tych w surowicy,

natomiast w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga 10% wartości stężenia w surowicy.

3. Wskazania

3.1. Zastosowanie kwasu traneksamowego w chirurgii pozasercowej

Krwawienie okołoperacyjne jest częstym powikłaniem zabiegów chirurgicznych i odpowiada za wzrost śmiertelności wśród pacjentów poddawanych operacjom. POISE-3 (*Perioperative Ischemic Evaluation-3*) to wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane badanie, które powstało w celu znalezienia odpowiedzi na pytanie czy kwas traneksamowy zmniejsza ryzyko zagrażających życiu krwawień oraz krwawienia do kluczowych dla życia organów przy jednoczesnym braku wpływu na powikłania zakrzepowo-zatorowe w ciągu 30 dni od zastosowania leczenia, u pacjentów poddawanych operacjom niekardiologicznym, u których występuje ryzyko krwawienia okołoperacyjnego. W badaniu wzięło udział 9535 pacjentów z 114 szpitali w 22 krajach, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej TXA (w dawce 1 g i.v. w bolusie) lub placebo na początku oraz na końcu operacji. Pierwszorzędnym punktem końcowym było: wystąpienie zagrażającego życiu krwawienia, masywnego krwawienia lub krwawienia do kluczowych dla życia narządów w ciągu 30 dni od zabiegu. Główne kryterium oceny bezpieczeństwa to wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych: uszkodzenia mięśnia sercowego (zawał mięśnia sercowego lub izolowany wzrost stężenia troponin), zatoru w tętnicach obwodowych, udaru niedokrwiennego oraz objawowej zakrzepicy żył proksymalnych. Badanie POISE-3 dowiodło, że wśród pacjentów poddanych operacjom niekardiologicznym ryzyko krwawienia było znacznie niższe w grupie otrzymującej TXA w porównaniu z placebo (9,1% vs. 11,7%). Powikłania zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 14,2% pacjentów otrzymujących TXA oraz u 13,9% otrzymujących placebo [9-11].

Rocznie na świecie wykonywanych jest około 300 milionów operacji, a krwawienie okołoperacyjne jest przyczyną 40% transfuzji krwi. Zastosowanie TXA w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia, a co za tym idzie, konieczności transfuzji krwi, wydaje się nieść za sobą duże korzyści kliniczne, a przez to pozytywnie wpływać na sektor zdrowia publicznego [12].

3.2. Zastosowanie kwasu traneksamowego u pacjentów po ciężkich urazach

Największym źródłem dowodów potwierdzającym skuteczność zastosowania kwasu traneksamowego u pacjentów po urazach wielonarządowych dostarczyły badania CRASH (*Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage*). W badaniu CRASH-2 wzięło udział 20 211 poważnie rannych dorosłych, u których potwierdzono lub podejrzewano krwawienie. Uczestników badania losowo przydzielono do dwóch grup, z których jedna otrzymała w ciągu 8 h od doznania urazu 1 g kwasu traneksamowego i.v. w bolusie, a następnie we wlewie dożylnym w dawce 1 g przez 8 h. Druga grupa pacjentów otrzymała placebo [13].

Badanie nie wykazało istotnej różnicy w intensywności krwawienia oraz konieczności zastosowania transfuzji krwi, wykazało jednak zmniejszenie całkowitej śmiertelności w grupie pacjentów, u których zastosowano kwas traneksamowy, w porównaniu z placebo (14,5% vs. 16%; RR 0,91; 95% CI: 0,85-0,97, $P=0,0035$). Zaobserwowano także zmniejszenie liczby zgonów spowodowanych krwawieniem z 5,7% do 4,9% ($P=0,0077$). Badanie CRASH-2 wykazało także,

że czas, który upłynął od doznania urazu do podania kwasu traneksamowego ma wpływ na jego skuteczność. Wczesna infuzja TXA (do 1h od urazu) była związana z największą redukcją liczby zgonów (2,4%; *number needed to treat* = 41). Podanie TXA w 1 h-3 h od urazu, także wiązało się z redukcją zgonów z powodu krwawienia (1,3%; *number needed to treat* = 77) [1,10]. Późniejsze podanie TXA (>3 h od urazu) wiązało się ze zwiększonym ryzykiem śmierci z powodu krwawienia w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (RR 1,44, 95% CI: 1,12-1,84; $P=0,004$) [14-16]

Badanie CRASH-2 nie wykazało związku pomiędzy zastosowaniem kwasu traneksamowego a zwiększonym ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, co więcej w przypadku pacjentów, którzy otrzymali TXA do 3h od urazu, zaobserwowano zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (OR= 0,69 95% CI: 0,53-0,89; $P=0,005$) [17].

3.3. Zastosowanie kwasu traneksamowego u pacjentów z ostrym urazowym uszkodzeniem mózgu

Urazy mózgu są wiodącą przyczyną zgonów wśród pacjentów po urazach i często są związane z zaburzeniami hemostazy prowadzącymi do nadmiernego krwawienia. Badanie CRASH-3 przeprowadzone w 2019 roku oceniało wpływ TXA na zgon, niepełnosprawność, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe i inne choroby u pacjentów z ostrym urazowym uszkodzeniem mózgu. W badaniu wzięło udział 12 737 dorosłych pacjentów, którzy doznali ostrego urazowego uszkodzenia mózgu w ciągu 3 h poprzedzających podanie TXA, zostali ocenieni na 12 lub mniej w GCS (*Glasgow Coma Scale*) lub posiadali cechy krwawienia śródczaszkowego w TK (tomografia komputerowa). Pacjenci wybrani w sposób losowy otrzymali TXA (w dawce 1 g i.v. w bolusie, następnie 1 g i.v. przez 8 h) lub placebo. Analiza wrażliwości wykluczyła na początku badania pacjentów z obustronnie niereaktywnymi źrenicami oraz z oceną 3 w GCS [13].

Zastosowanie TXA u pacjentów po ostrym urazowym uszkodzeniu mózgu pozwoliło zmniejszyć ryzyko zgonu z powodu urazu głowy (12,5% vs. 14,0%; RR 0,89, 95% CI: 0,80-1,00). Zależność ta była szczególnie silna w grupie pacjentów z lekkim do umiarkowanego urazem głowy (RR 0,78, 95% CI: 0,64-0,95) natomiast nie zaobserwowano jej u pacjentów po ciężkim urazie głowy [6]. Podobnie jak w badaniu CRASH-2 wykazano, że związek pomiędzy czasem rozpoczęcia leczenia a urazem był istotny. Wczesne leczenie u pacjentów z urazem głowy lekkim do umiarkowanego było bardziej skuteczne ($P=0,005$). Każde 20 minut opóźnienia rozpoczęcia leczenia wiązało się z 10% spadkiem jego skuteczności. Czas od rozpoczęcia leczenia nie miał jednoznacznego wpływu u pacjentów z ciężkim urazem głowy. Nie wykazano zwiększonego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie pacjentów otrzymujących TXA w porównaniu z placebo [15].

Badanie CRASH-3 dowiodło, że zastosowanie kwasu traneksamowego u pacjentów z ostrym uszkodzeniem mózgu w ciągu 3 h od urazu zmniejsza liczbę zgonów spowodowanych urazem głowy [17].

3.4. Zastosowanie kwasu traneksamowego u pacjentek z krwotokiem poporodowym

Krwotok poporodowy definiowany jako utrata

krwi w ilości 500 ml lub więcej w ciągu 24 godzin od porodu, stanowi jedną z głównych przyczyn umieralności kobiet po porodzie. Może wystąpić zarówno podczas porodu siłami natury jak i w przebiegu cięcia cesarskiego [18].

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie WOMAN (*World Maternal Antifibrinolytic Trial*) miało na celu ocenę wpływu TXA na zgon, konieczność wykonania histerektomii oraz inne istotne wyniki u kobiet z krwotokiem poporodowym. W badaniu wzięto udział 20 000 kobiet w wieku 16 lat i starszych, u których zdiagnozowano krwotok poporodowy po cięciu cesarskim lub porodzie siłami natury. Kobiety losowo podzielono na dwie grupy, z których jedna otrzymywała TXA (w dawce 1 g *i.v.* tak szybko jak to możliwe, a następnie ponownie 1g, jeżeli krwawienie utrzymywało się po 30 minutach lub nawróciło w ciągu 24 h od podania pierwszej dawki), a druga placebo. Badanie wykazało zmniejszoną śmiertelność z powodu krwawienia w grupie kobiet otrzymujących TXA (RR 0,81, 95% CI: 0,65-1,00; $P=0,045$). Podobnie jak w badaniu CRASH udowodniono, że wczesne podanie TXA (do 3 h od porodu) wiązało się z większą redukcją śmiertelności (89 zgonów w grupie pacjentek przyjmujących TXA vs. 127 zgonów w grupie kontrolnej, RR 0,69, 95% CI: 0,52-0,91; $P=0,008$). Podanie TXA nie wpływało na konieczność wykonania histerektomii. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych nie różniło się pomiędzy grupami [19].

Badanie WOMAN sprawiło, że w 2017 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zarekomendowała kwas traneksamowy jako środek ratujący życie i zaleciła jego stosowanie u pacjentek z krwotokiem poporodowym [20].

3.5. Zastosowanie kwasu traneksamowego w kardiochirurgii

Operacje kardiochirurgiczne wiążą się z podwyższonym ryzykiem krwawienia oraz częstą potrzebą przetoczenia preparatów krwiopochodnych. Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie ATACAS (*The Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery*) badało wpływ zastosowania aspiryny i kwasu traneksamowego na ryzyko krwawienia, konieczność okołoperacyjnego przetoczenia preparatów krwiopochodnych, ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz śmierci. Pacjenci kwalifikowani do operacji na tętnicach wieńcowych, u których występuje podwyższone ryzyko powikłań okołoperacyjnych z uwagi na wiek oraz choroby współistniejące, zostali podzieleni losowo na grupy, z których jedna otrzymała kwas traneksamowy lub placebo, a druga kwas acetylosalicylowy lub placebo. Pacjenci pierwszej grupy otrzymali dożylnie 100 mg/kg TXA lub 0,9% roztwór soli fizjologicznej. Wraz z narastającą liczbą napadów drgawkowych dawkę TXA zmniejszono w trakcie trwania badania do 50 mg/kg. Ryzyko śródoperacyjnej utraty krwi, liczba pacjentów wymagających przetoczenia preparatów krwiopochodnych oraz liczba przetoczonych jednostek preparatów krwiopochodnych była mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących kwas traneksamowy w porównaniu z placebo. Powikłania w postaci masywnego krwawienia lub tamponady serca prowadzące do reoperacji wystąpiły częściej w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Nie wykazano związku pomiędzy zastosowaniem TXA a zwiększonym ryzykiem śmierci oraz wystąpienia niepożądanych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [21].

Zastosowanie TXA wiązało się ze zwiększonym ryzykiem drgawek w porównaniu z placebo. Pacjenci, którzy

doświadczyli napadu drgawek mieli większe ryzyko wystąpienia udaru mózgu w ciągu 30 dni od operacji [25]. Z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek po podaniu TXA badano wpływ zastosowanej dawki na ich wystąpienie. Wykazano, że zmniejszenie stosowanej dawki ze 100 mg/kg do 50 mg/kg nie zmniejsza ryzyka wystąpienia napadu drgawek. Badając farmakokinetykę TXA dowiedziono, że zastosowanie dawki nasycającej, a następnie ciągłego wlewu dożylnego pozwala na utrzymanie stałego stężenia TXA we krwi, zapewniając stałe działanie antyfibrynolityczne oraz chroniąc przed wystąpieniem nagłego wzrostu stężenia TXA, który może być odpowiedzialny za wystąpienie napadu drgawek [26]. Celem ustalenia optymalnej dawki TXA stosowanego w operacjach kardiochirurgicznych konieczne są dalsze badania [22].

3.6. Miejscowe zastosowanie kwasu traneksamowego

Właściwości antyfibrynolityczne kwasu traneksamowego znajdują zastosowanie również w zapobieganiu miejscowemu krwawieniu. Powierzchniczne zastosowanie kwasu traneksamowego na ranę lub jej ostrzyknięcie za pomocą TXA pozwala na zmniejszenie intensywności krwawienia, jednocześnie nie zwiększając ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Miejscowe zastosowanie kwasu traneksamowego wiąże się także z mniejszym ryzykiem wystąpienia systemowych działań niepożądanych względem podaży dożylniej. TXA dodany do roztworu znieczulenia miejscowego lub znieczulenia tumescencyjnego, pozwalając na lepszą kontrolę hemostazy może znaleźć zastosowanie w zabiegach z zakresu chirurgii plastycznej, dermatochirurgii i ortopedii. Wykazano, że mieszanina kwasu traneksamowego w stężeniu 50 mg/ml z 1% lidocainą zmniejsza o 28% przesączanie opatrunku chirurgicznego w porównaniu do roztworu 1% lidokainy z solą fizjologiczną [1]. Według dwóch randomizowanych badań, przeprowadzonych wśród pacjentek po zabiegu mastektomii i mammoplastyki, powierzchniowa aplikacja TXA o stężeniu 25 mg/ml na powierzchnię rany wiązała się z 30-40% redukcją krwawienia pooperacyjnego [1,13-14].

Miejscowo zastosowany TXA może wywołać podrażnienie i suchość skóry, nadmierne rogowacenie naskórka, a także obrzęk i ból w miejscu wklucia. Przy wysokim stężeniu i współistniejących zaburzeniach bariery hydrolipidowej może dojść do systemowej absorpcji TXA, co wiąże się z ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi. Nie należy stosować TXA bezpośrednio na struktury układu nerwowego, z uwagi na możliwe obniżenie progu pobudliwości i wystąpienie drgawek. Konieczne są dalsze badania oceniające skuteczność i zalecaną dawkę TXA stosowanego miejscowo.

4. Podsumowanie

Rola krwawienia i jego negatywny wpływ na wyniki leczenia jest dobrze udokumentowana. Kwas traneksamowy poprzez hamowanie fibrynolitycznej aktywności plazminy, a tym samym stabilizację rusztowania wytworzonego przez fibrynę, przeciwdziała nadmiernej utracie krwi. Zastosowanie kwasu traneksamowego w medycynie jest bardzo szerokie, a na przestrzeni lat powstały liczne publikacje naukowe dowodzące jego skuteczności w wielu specjalnościach. TXA

skutecznie zmniejsza ryzyko krwawienia u pacjentów poddawanych operacjom niekardiochirurgicznym, jednocześnie wpływając jedynie w niewielkim stopniu na wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wczesne, do 3 godzin od urazu, zastosowanie TXA u pacjentów po ciężkich urazach wielonarządowych oraz u pacjentów z ostrym urazowym uszkodzeniem mózgu wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu, nie wpływając jednocześnie na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. TXA znalazł również zastosowanie w prewencji krwawienia u pacjentek z krwotokiem poporodowym, wykazując pozytywny wpływ na redukcję śmiertelności. W dostępnej literaturze istnieje wiele dowodów potwierdzających związek pomiędzy czasem podania kwasu traneksamowego a jego skutecznością. Wczesne zastosowanie TXA, rozumiane jako zastosowanie do 3 godzin od urazu, wiąże się z większą jego skutecznością. Kwas traneksamowy zastosowany w formie miejscowej pozwala na zmniejszenie utraty krwi, jednocześnie nie zwiększając ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Miejscowe stosowanie TXA wymaga dalszych badań w celu oceny efektywności, bezpieczeństwa oraz dawkowania leku.

Wkład autorski: Opracowanie koncepcji, K.H., P.A.; metodologia K.H.; recenzja P.A., M.S., J.O., M.B.; źródła K.H., P.A., M.S., J.O., M.B.; integracja danych K.H., P.A., M.S., J.O., M.B.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej K.H., P.A.; edycja tekstu P.A., M.S., J.O., M.B. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję artykułu.

Finansowanie: Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Ausen, K.; Fossmark, R.; Spigset, O.; Pley, H. Safety and Efficacy of Local Tranexamic Acid for the Prevention of Surgical Bleeding in Soft-Tissue Surgery: A Review of the Literature and Recommendations for Plastic Surgery. *Plast. Reconst. Surg.* **2022**, *149* (3), 774-787. DOI: 10.1097/prs.0000000000008884
2. Scarafoni, E. A Systematic Review of Tranexamic Acid in Plastic Surgery: What's New? *PRS Global Open* **2021**, *9* (3), e3172. DOI: 10.1097/GOX.00000000000003172
3. Murkin, J. M. Lessons Learned in Antifibrinolytic Therapy: The BART Trial. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **2009**, *13* (2), 127-131. DOI: 10.1177/1089253209338076
4. Ker, K.; Prieto-Merino, D.; Roberts, I. Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression of the Effect of Tranexamic Acid on Surgical Blood Loss. *Br. J. Surg.* **2013**, *100* (10), 1271-1279. DOI: 10.1002/bjs.9193
5. Henry, D. A.; Carless, P. A.; Moxey, A. J.; O'Connell, D.; Stokes, B. J.; Fergusson, D. A.; Ker, K. Anti-Fibrinolytic Use for Minimising Perioperative Allogeneic Blood Transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2011**. DOI: 10.1002/14651858.cd001886.pub3
6. Franchini, M.; Mannucci, P. M. The Never Ending Success Story of Tranexamic Acid in Acquired Bleeding. *Haematol.* **2020**, *105* (5), 1201-1205. DOI: 10.3324/haematol.2020.250720
7. Charakterystyka produktu leczniczego EXACYL (Kwas Traneksamowy) [accessed and cited 01.07.2024]. Available: from: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2331/characteristic>.
8. Cai, J.; Ribkoff, J.; Olson, S.; Raghunathan, V.; Al-Samkari, H.; DeLoughery, T. G.; Shatzel, J. J. The Many Roles of Tranexamic Acid: An Overview of the Clinical Indications for TXA in Medical and Surgical Patients. *Eur. J. Haematol.* **2019**, *104* (2), 79-87. DOI: 10.1111/ejh.13348
9. Devereaux, P. J.; Marcucci, M.; Painter, T. W.; Conen, D.; Lomivorotov, V.; Sessler, D. I.; Chan, M. T. V.; Borges, F. K.; Martínez-Zapata, M. J.; Wang, C. Y.; Xavier, D.; Ofori, S. N.; Wang, M. K.; Efremov, S.; Landoni, G.; Kleinlugtenbelt, Y. V.; Szczeklik, W.; Schmartz, D.; Garg, A. X.; Short, T. G. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N. Engl. J. Med.* **2022**. *386*(21), 1986-1997 DOI: 10.1056/nejmoa2201171
10. Marcucci, M.; Painter, T. W.; Conen, D.; Leslie, K.; Lomivorotov, V. V.; Sessler, D.; Chan, M. T. V.; Borges, F. K.; Martínez Zapata, M. J.; Wang, C. Y.; Xavier, D.; Ofori, S. N.; Landoni, G.; Efremov, S.; Kleinlugtenbelt, Y. V.; Szczeklik, W.; Schmartz, D.; Garg, A. X.; Short, T. G.; Wittmann, M. Rationale and Design of the PeriOperative ISchemic Evaluation-3 (POISE-3): A Randomized Controlled Trial Evaluating Tranexamic Acid and a Strategy to Minimize Hypotension in Noncardiac Surgery. *Trials* **2022**, *23* (1). DOI: 10.1186/s13063-021-05992-1
11. Grocott, M. P. W.; Murphy, M.; Roberts, I.; Sayers, R.; Toh, C.-H. Tranexamic Acid for Safer Surgery: The Time Is Now. *Br. J. Anaesth.* **2022**, *129* (4), 459-461. DOI: 10.1016/j.bja.2022.06.024
12. Shehata, N.; Forster, A.; Lawrence, N.; Rothwell, D. M.; Fergusson, D.; Tinmouth, A.; Wilson, K. Changing Trends in Blood Transfusion: An Analysis of 244,013 Hospitalizations. *Transfusion* **2014**, *54* (10pt2), 2631-2639. DOI: 10.1111/trf.12644
13. Dewan, Y.; Komolafe, E. O.; Mejía-Mantilla, J. H.; Perel, P.; Roberts, I.; Shakur, H. CRASH-3 - Tranexamic Acid for the Treatment of Significant Traumatic Brain Injury: Study Protocol for an International Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Trials* **2012**, *13* (1). DOI: 10.1186/1745-6215-13-87
14. Roberts, I.; Belli, A.; Brenner, A.; Chaudhri, R.; Fawole, B.; Harris, T.; Jooma, R.; Mahmood, A.; Shokunbi, T.; Shakur, H. Tranexamic Acid for Significant Traumatic Brain Injury (the CRASH-3 Trial): Statistical Analysis Plan for an International, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Wellcome Open Res.* **2018**, *3*, 86. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.14700.2
15. The CRASH-3 trial collaborators. Effects of Tranexamic Acid on Death, Disability, Vascular Occlusive Events and Other Morbidities in Patients with Acute Traumatic Brain Injury (CRASH-3): A Randomised, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet* **2019**, *394* (10210), 1713-1723. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32233-0

16. Koh, A.; Adiamah, A.; Gomez, D.; Sanyal, S. Safety and efficacy of tranexamic acid in minimizing perioperative bleeding in extrahepatic abdominal surgery: meta-analysis. *BJS Open* 2021, 5 (2). DOI: 10.1093/bjsopen/zrab004
17. Mansukhani, R.; Frimley, L.; Shakur-Still, H.; Sharples, L.; Roberts, I. Accuracy of Time to Treatment Estimates in the CRASH-3 Clinical Trial: Impact on the Trial Results. *Trials* 2020, 21 (1). DOI: 10.1186/s13063-020-04623-5
18. Oyelese, Y.; Scorza, W. E.; Mastrolia, R.; Smulian, J. C. Postpartum Hemorrhage. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2007, 34 (3), 421-441. DOI: 10.1016/j.ogc.2007.06.007
19. Shakur, H.; Elbourne, D.; Gülmezoglu, M.; Alfirevic, Z.; Ronsmans, C.; Allen, E.; Roberts, I. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): Tranexamic Acid for the Treatment of Postpartum Haemorrhage: An International Randomised, Double Blind Placebo Controlled Trial. *Trials* 2010, 11 (1). DOI: 10.1186/1745-6215-11-40
20. Updated WHO Recommendation on Tranexamic Acid for the Treatment of Postpartum Haemorrhage [accessed and cited 01.07.2024]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259379/WHO-RHR-17.21-eng.pdf>.
21. Myles, P. S.; Smith, J. A.; Forbes, A.; Silbert, B.; Jayarajah, M.; Painter, T.; Cooper, D. J.; Marasco, S.; McNeil, J.; Bussi eres, J. S.; McGuinness, S.; Byrne, K.; Chan, M. T. V.; Landoni, G.; Wallace, S. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2017, 376 (2), 136-148. DOI: 10.1056/nejmoa1606424
22. Shi, J.; Zhou, C.; Liu, S.; Sun, H.; Wang, Y.; Yan, F.; Pan, W.; Zheng, Z. Outcome Impact of Different Tranexamic Acid Regimens in Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass (OPTIMAL): Rationale, Design, and Study Protocol of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am. Heart J.* 2020, 222, 147-156. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.09.010