



TRANEKSAMIČNA KISELINA U POLITRAUMI: ZNAČAJ RANE PRIMENE I UTICAJ NA KLINIČKE ISHODE – PREGLED SAVREMENIH DOKAZA

Dimitrije Surla¹, Marija Nikolić¹, Nemanja Trifunović¹, Jovana Trifunović²

1. Sluzba opšte hirurgije, Klinika za hirurgiju, KBC Zemun, Beograd, Srbija

2. Dnevna bolnica digestivne onkologije, Klinika za gastroenterologiju, UKCS

Autor za korespondenciju: Marija Nikolić, Vukova 9, Beograd, Srbija email: marija.nikolic80@gmail.com, tel: +381644139268

TRANEXAMIC ACID IN POLYTRAUMA: IMPORTANCE OF EARLY ADMINISTRATION AND IMPACT ON CLINICAL OUTCOMES – A REVIEW OF CONTEMPORARY EVIDENCE

Dimitrije Surla¹, Marija Nikolić¹, Nemanja Trifunović¹, Jovana Trifunović²

1. Department of General Surgery, Clinic for Surgery, CHC Zemun, Belgrade, Serbia

2. Hospital of Digestive Oncology, Clinic for Gastroenterology, UCCS

Corresponding author: Marija Nikolić, Vukova 9, Belgrade, Serbia Email: marija.nikolic80@gmail.com, Phone: +381 64 413 9268

SAŽETAK

Traneksamična kiselina (TXA) je etablirana antifibrinolitička terapija u zbrinjavanju politraumatizovanih pacijenata sa hemoragijom, sa dokazanim uticajem na redukciju mortaliteta. Njeno delovanje zasniva se na inhibiciji aktivacije plazminogena, čime se stabilizuje fibrinski ugrušak i ograničava progresija trauma-indukovane koagulopatije. Savremeni dokazi konzistentno potvrđuju da je klinička efikasnost TXA izrazito vremenski zavisna. Najveće smanjenje mortaliteta ostvaruje se kada se primena započne u ranoj fazi nakon povrede, naročito unutar prvih 3 sata, dok se sa odlaganjem terapije značajno gubi klinički benefit. Prehospitarna primena dodatno je povezana sa boljim ishodima, što naglašava značaj što ranijeg započinjanja terapije u sistemima urgentne medicine. Farmakokinetički i klinički podaci pokazuju da TXA omogućava brzo dostizanje efektivnih koncentracija, pri čemu intravenska primena ostaje standard zbog predvidive biodostupnosti i mogućnosti preciznog doziranja. Meta-analize i sistematski pregledi potvrđuju smanjenje smrtnosti bez konzistentnog povećanja ukupnih neželjenih događaja, iako heterogeni podaci o tromboembolijskim komplikacijama zahtevaju dodatnu evaluaciju. Uočena varijabilnost u režimima doziranja i kliničkoj implementaciji ukazuje na nedostatak uniformnih protokola i potrebu za daljom standardizacijom i stratifikacijom pacijenata. Primena TXA se stoga može smatrati visoko efektivnom, ali vremenski osjetljivom intervencijom, čiji puni terapijski potencijal zavisi od pravovremene i sistemski integrisane primene u okviru trauma sistema.

Ključne reči: traneksamična kiselina; politrauma; rana primena; antifibrinolitička terapija; tromboembolijske komplikacije

ABSTRACT

Tranexamic acid (TXA) is an established antifibrinolytic therapy in the management of severely injured trauma patients with hemorrhage, demonstrating a proven effect on mortality reduction. Its mechanism of action is based on the inhibition of plasminogen activation, thereby stabilizing fibrin clot formation and limiting the progression of trauma-induced coagulopathy. Contemporary evidence consistently indicates that the clinical efficacy of TXA is highly time-dependent. The greatest reduction in mortality is achieved when administration is initiated early after injury, particularly within the first 3 hours, while delayed treatment is associated with a substantial loss of clinical benefit. Prehospital administration is additionally linked to improved outcomes, emphasizing the importance of minimizing time to treatment delivery within emergency care systems. Pharmacokinetic and clinical data indicate that TXA achieves effective plasma concentrations rapidly, with intravenous administration remaining the standard due to its predictable bioavailability and precise dosing capability. Meta-analyses and systematic reviews confirm a reduction in mortality without a consistent increase in overall adverse events, although heterogeneous data regarding thromboembolic complications warrant further evaluation.

Observed variability in dosing regimens and clinical implementation highlights the lack of standardized protocols and underscores the need for further stratification of patients and harmonization of treatment strategies. The administration of TXA can therefore be considered a highly effective but time-sensitive intervention, whose full therapeutic potential depends on timely and system-integrated administration within trauma care systems.

Keywords: *tranexamic acid; polytrauma; early administration; antifibrinolytic therapy; thromboembolic complications*

UVOD

Masivno krvarenje predstavlja vodeći uzrok preventabilne smrtnosti kod politraumatizovanih pacijenata i ostaje jedan od ključnih izazova savremene urgentne medicine. Pored direktnog gubitka krvi, rani razvoj trauma-indukovane koagulopatije, naročito u vidu hiperfibrinolize, značajno doprinosi pogoršanju ishoda i povećanju mortaliteta. Ovi poremećaji nastaju već u inicijalnoj fazi traume i povezani su sa kompleksnim patofiziološkim mehanizmima koji uključuju endotelnu disfunkciju, inflamatorni odgovor i poremećaj hemostaze. Traneksamična kiselina (TXA), sintetski antifibrinolitik, deluje inhibicijom razgradnje fibrina i time stabilizuje formirani ugrušak (1). Njena primena u kontekstu traume dobila je značajnu pažnju nakon velikih multicentričnih studija koje su pokazale da rana administracija može značajno smanjiti smrtnost kod pacijenata sa aktivnim krvarenjem.

Posebno su studije CRASH-2 i CRASH-3 doprinele formiranju savremenih preporuka, potvrđujući korist TXA kod širokog spektra politraumatizovanih pacijenata (2). Jedan od ključnih faktora koji određuju efikasnost TXA jeste vreme primene. Pokazano je da se terapijski efekat značajno smanjuje ukoliko se lek primeni odloženo, dok rana primena,

naročito unutar prva tri sata od povrede, ima najizraženiji uticaj na preživljavanje (3). Ovaj vremenski aspekt doveo je do promene paradigme u zbrinjavanju traume, sa sve većim fokusom na prehospitalnu primenu TXA kao deo inicijalnog odgovora na povredu. U poslednjim godinama, istraživanja su dodatno proširila razumevanje uloge TXA, sa posebnim naglaskom na optimizaciju vremena i načina primene, različite režime doziranja, kao i procenu bezbednosnog profila u različitim kliničkim kontekstima (4,5). Istovremeno, rastući broj dokaza ukazuje na potrebu za preciznijom selekcijom pacijenata i integracijom TXA u šire protokole damage control resuscitacije. Cilj ovog rada je da sumira savremene dokaze o efikasnosti i bezbednosti TXA kod politraumatizovanih pacijenata, sa posebnim osvrtom na značaj rane primene, kao i da identifikuje ključne izazove i pravce budućih istraživanja u ovoj oblasti.

METODOLOGIJA

Ovaj rad predstavlja narativni pregled literature zasnovan na sistematskom pretraživanju i analizi relevantnih publikacija koje se bave primenom traneksamične kiseline kod politraumatizovanih pacijenata. U analizu je uključeno 16 studija objavljenih u periodu od 2021. do 2026. godine. Pretraga literature sprovedena je u dostupnim medicinskim bazama podataka korišćenjem ključnih termina koji uključuju „traneksaminska kiselina“, „politrauma“, „traumatsko krvarenje“, „prehospitalna primena“, „antifibrinolitička terapija“ i „tromboembolijske komplikacije“. Uključene su randomizovane kontrolisane studije, sistematski pregledi, meta-analize i relevantne opservacione studije koje su ispitivale efikasnost, bezbednost i načine primene TXA u kontekstu traume. Kriterijumi za uključivanje obuhvatali su studije koje se odnose na odrasle politraumatizovane pacijente sa klinički značajnim krvarenjem, kao i radove koji analiziraju prehospitalnu i bolničku primenu TXA, farmakokinetiku, uticaj na mortalitet i potencijalne neželjene efekte. Studije koje nisu bile dostupne u celosti, kao i one koje nisu direktno adresirale temu rada, bile su isključene iz analize. Posebna pažnja posvećena je radovima koji ispituju značaj vremena primene TXA, različite režime doziranja, kao i bezbednosni profil terapije. Podaci su analizirani kvalitativno, uz uporedno razmatranje rezultata različitih studija u cilju identifikacije konzistentnih nalaza, ali i potencijalnih neslaganja u literaturi. Iako ovaj rad ima karakter narativnog pregleda, primenjen je strukturiran pristup selekciji i analizi literature kako bi se obezbedila relevantnost, savremenost i naučna utemeljenost prikazanih podataka. Ograničenja ovog pregleda uključuju potencijalnu selekcionu pristrasnost zbog narativnog dizajna, heterogenost uključenih studija, kao i mogućnost nedovoljne zastupljenosti svih relevantnih radova usled ograničenja u dostupnosti baza podataka i kriterijuma uključivanja.

DISKUSIJA

Rana primena traneksamične kiseline (TXA) ima centralnu ulogu u savremenom zbrinjavanju politraumatizovanih pacijenata sa masivnim krvarenjem, što potvrđuju bro-

jna klinička i eksperimentalna istraživanja. Poseban značaj ima prehospitarna primena, jer omogućava intervenciju u najranijoj fazi traume, kada je hiperfibrinoliza najizraženija i kada je potencijal za poboljšanje ishoda najveći. Studije pokazuju da primena TXA u ovom periodu značajno smanjuje 30-dnevni mortalitet, naročito kada se lek administrira unutar prva tri sata od povrede (4,6,7). Ovaj vremenski okvir prepoznat je kao ključan, budući da odložena primena ne samo da smanjuje efikasnost leka već može biti povezana i sa nepovoljnim efektima, što dodatno naglašava značaj brzog donošenja terapijskih odluka u urgentnim uslovima (3).

U tom kontekstu, koncept „vremenski zavisne efikasnosti“ TXA postaje jedan od ključnih principa savremene traumatologije. Patofiziološki posmatrano, rana faza traume karakteriše se izraženom aktivacijom fibrinolitičkog sistema, dok kasnije dolazi do kompleksnih promena u koagulaciji, uključujući i stanje fibrinolitičke „shutdown“ faze. Primena TXA u kasnijim fazama može stoga imati ograničen ili čak potencijalno nepovoljan efekat, što dodatno potvrđuje potrebu za preciznim vremenskim okvirom primene. Ova dinamika ukazuje na značaj razumevanja individualnog koagulacionog statusa pacijenta, a ne isključivo vremenskog kriterijuma.

Dodatno, koncept „zlatnog sata“ u traumatologiji dobija dodatnu potvrdu kroz efekte TXA, jer rana stabilizacija koagulacije može sprečiti progresiju hemoragijskog šoka i razvoj sekundarnih komplikacija, uključujući multiorgansku disfunkciju. U tom smislu, TXA se sve češće posmatra ne samo kao hemostatski agens, već i kao integralna komponenta strategije damage control resuscitacije, u kombinaciji sa balansiranom transfuzijom, primenom krvnih derivata i ranim hirurškim kontrolisanjem izvora krvarenja. Sinergijski efekti ovih intervencija mogu imati ključnu ulogu u poboljšanju preživljavanja.

Farmakokinetičke studije pružaju dodatno objašnjenje ovih nalaza, ukazujući da različiti putevi primene, uključujući intravenski, intramuskularni i oralni, omogućavaju relativno brzo postizanje terapijskih koncentracija TXA u plazmi (8). Ovo je naročito značajno u situacijama gde je intravenski pristup otežan, kao što su prehospitalni uslovi ili masovne nesreće, gde noviji pristupi, poput oralne primene, mogu predstavljati praktičnu alternativu (9). Ipak, i pored ovih mogućnosti, intravenska primena ostaje zlatni standard u većini kliničkih protokola, pre svega zbog predvidivosti efekta i mogućnosti precizne titracije doze. Buduća istraživanja bi trebalo da dodatno razjasne kliničku efikasnost alternativnih puteva primene u realnim uslovima, posebno u sistemima sa ograničenim resursima.

Važno je naglasiti da rana primena TXA ima i značajne organizacione i sistemske implikacije. Implementacija ovog terapijskog pristupa zahteva adekvatnu edukaciju prehospitalnih timova, dostupnost leka u vozilima hitne pomoći i jasno definisane protokole za identifikaciju pacijenata koji imaju najveću korist od terapije. Varijabilnost između trauma sistema, kako u pogledu logistike tako i u pogledu kliničkih algoritama, može uticati na pravovremenost primene TXA i time na krajnje ishode. Uvođenje standardizovanih algoritama i kontinuirana edukacija osoblja predstavljaju ključne korake ka optimizaciji primene ove terapije.

Kada je reč o efikasnosti, veliki broj sistematskih pregleda i meta-analiza dosledno potvrđuje da TXA značajno smanjuje smrtnost kod pacijenata sa traumatskim krvarenjem, bez značajnog povećanja ukupnog broja neželjenih događaja (10,11). Ovi rezultati su dodatno podržani analizama velikih kliničkih studija i registara, koje pokazuju konzistentnu

korist u različitim populacijama, uključujući i različite starosne i polne grupe (2). Ipak, treba uzeti u obzir potencijalna ograničenja ovih analiza, uključujući heterogenost studijskih populacija, razlike u definicijama ishoda i varijabilnost u protokolima lečenja, što može uticati na interpretaciju rezultata. Uprkos tome, konzistentnost nalaza kroz različite metodološke pristupe dodatno jača poverenje u kliničku korist TXA.

Pored smanjenja mortaliteta, pojedine studije ukazuju i na smanjenje potrebe za transfuzijom krvnih derivata, što može imati dodatne benefite u smislu smanjenja komplikacija povezanih sa transfuzijom i racionalnijeg korišćenja resursa. Međutim, ovi efekti nisu uniformno potvrđeni u svim studijama, što ukazuje na potrebu za daljim istraživanjima koja bi preciznije definisala sekundarne koristi TXA terapije.

Uprkos ovim pozitivnim nalazima, određena pitanja ostaju otvorena, posebno u vezi sa optimalnim režimima doziranja i potencijalnim razlikama u odgovoru na terapiju kod pojedinih podgrupa pacijenata. Na primer, nije u potpunosti razjašnjeno da li svi pacijenti sa traumom imaju jednaku korist od TXA ili je efekat izraženiji kod onih sa dokazanom hiperfibrinolizom, što ukazuje na potrebu za preciznijom selekcijom pacijenata i eventualnom primenom point-of-care dijagnostike, poput tromboelastografije. Personalizovani pristup terapiji mogao bi predstavljati sledeći korak u optimizaciji primene TXA.

Bezbednosni profil TXA generalno se smatra povoljnim. Većina dostupnih studija ne ukazuje na povećan rizik od infekcija kod pacijenata koji su primili ovaj lek (12). Međutim, podaci o tromboembolijskim komplikacijama su heterogeni i ponekad kontradiktorni. Dok pojedine studije ne nalaze značajnu povezanost, druge ukazuju na moguć porast rizika, naročito kod primene viših ili ponovljenih doza TXA (13). Ovi nalazi sugerišu potrebu za oprezom, kao i za individualizovanim pristupom terapiji, posebno kod pacijenata sa predispozicijom za trombozu. Takođe, važno je razmotriti odnos koristi i rizika u kontekstu težine povrede, jer kod pacijenata sa masivnim krvarenjem potencijalna korist u smislu preživljavanja često nadmašuje moguće rizike. Potencijalna uloga doze i trajanja terapije u nastanku komplikacija ostaje predmet daljih istraživanja.

Dodatni izazov u kliničkoj praksi predstavlja varijabilnost u režimima doziranja TXA. Iako je najčešće korišćen protokol koji uključuje inicijalni bolus praćen kontinuiranom infuzijom, postoje značajne razlike u dozama i trajanju primene među različitim studijama i smernicama (5). Ova heterogenost ukazuje na potrebu za daljom standardizacijom terapijskih protokola kako bi se postigla maksimalna efikasnost uz minimalan rizik. U tom kontekstu, savremena istraživanja sve više ispituju mogućnost pojednostavljenih režima primene, posebno u prehospitalnim uslovima, gde kompleksni protokoli mogu biti teško izvodljivi. Takođe, razmatra se i pitanje potrebe za ponovljenim dozama, koje ostaje nedovoljno razjašnjeno u aktuelnoj literaturi.

Posebno važno pitanje u savremenim istraživanjima odnosi se na kvalitet podataka i njihovu kliničku interpretaciju u kontekstu prehospitalne primene TXA. Analize ukazuju da nedostaci u prikupljanju i interpretaciji laboratorijskih i kliničkih parametara, poput viskospetsičnih testova koagulacije, mogu značajno uticati na procenu efekta terapije i donošenje zaključaka u randomizovanim i opservacionim studijama (14,15). Ovaj aspekt dodatno naglašava potrebu za standardizacijom istraživačkih protokola i boljom integracijom point-of-care dijagnostike u buduće studije.

Savremene preporuke ipak jasno naglašavaju značaj rane primene TXA kao integral-

nog dela standardnog pristupa u zbrinjavanju politraumatizovanih pacijenata, posebno u kontekstu organizovanih trauma sistema i prehospitalne medicine (14). Integracija TXA u postojeće protokole za zbrinjavanje traume, zajedno sa kontinuiranim praćenjem ishoda i kvalitetom podataka iz registara, može dodatno unaprediti kliničku praksu.

Pored toga, širi pregled literature ukazuje da primena TXA u različitim hirurškim i urgentnim specijalnostima potvrđuje njen značaj kao univerzalnog antifibrinolitičkog agensa, ali istovremeno naglašava heterogenost kliničkih indikacija i režima primene (16). Ova varijabilnost dodatno podržava zaključak da optimalna strategija primene TXA još uvek nije u potpunosti standardizovana i da zahteva dalja istraživanja u cilju preciznijeg definisanja kliničkih protokola.

Na kraju, iako postoje snažni dokazi o efikasnosti TXA, ostaje potreba za daljim istraživanjima koja će razjasniti optimalne strategije primene u specifičnim kliničkim situacijama, uključujući različite tipove povreda i komorbiditete. Takođe, sve veći fokus stavlja se na dugoročne ishode, uključujući funkcionalni oporavak i kvalitet života preživelih pacijenata, što predstavlja važan, ali još uvek nedovoljno istražen aspekt (16). U tom smislu, buduća istraživanja trebalo bi da integrišu kliničke, laboratorijske i organizacione parametre kako bi se obezbedio sveobuhvatan pristup optimizaciji terapije traneksamičnom kiselinom.

ZAKLJUČAK

Primena traneksamične kiseline predstavlja jednu od ključnih, dokazano efikasnih intervencija u savremenom zbrinjavanju politraumatizovanih pacijenata sa masivnim krvarenjem. Savremeni dokazi dosledno potvrđuju da rana primena, naročito unutar prva tri sata od povrede i u prehospitalnim uslovima, značajno smanjuje mortalitet i poboljšava kliničke ishode. Efekat TXA je jasno vremenski zavistan, što naglašava potrebu za njenom integracijom u rane faze trauma protokola i standardizovane algoritme zbrinjavanja. Iako se terapija smatra bezbednom, određene dileme i dalje postoje u vezi sa optimalnim doziranjem i rizikom od tromboembolijskih komplikacija, što ukazuje na potrebu za daljom standardizacijom i individualizacijom pristupa.

REFERENCE

1. Roberts I, et al. Tranexamic acid treatment for trauma victims. *Semin Thromb Hemost.* 2021. PMID: 33878785.
2. Nutbeam T, Roberts I, Weekes L, Shakur-Still H, Brenner A, Ageron FX. Use of tranexamic acid in major trauma: a sex-disaggregated analysis of the CRASH-2 and CRASH-3 trials and UK trauma registry data. *Br J Anaesth.* 2022. doi:10.1016/j.bja.2022.03.032. PMID: 35597623.
3. Barrett CD, et al. Tranexamic acid in trauma: after 3 hours from injury, when is it safe and effective to use again? *Transfusion.* 2024. PMID: 38461482.
4. Li SR, et al. Early prehospital tranexamic acid following injury is associated with a 30-day survival benefit: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2021.

PMID: 34132695.

5. Gunn F, et al. A comparative analysis of tranexamic acid dosing strategies in traumatic major hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2024. PMID: 37872678.

6. Li Y, et al. Prehospital tranexamic acid decreases early mortality in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2025. PMID: 40160319.

7. Chen HY, et al. Effectiveness and safety of prehospital tranexamic acid in patients with trauma: an updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Emerg Med*. 2024. PMID: 39455930.

8. Wilson M, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid (TXA) delivered by expeditious routes in a swine model of polytrauma and hemorrhagic shock. *Prehosp Emerg Care*. 2024. PMID: 38634701.

9. Warner M, et al. Oral tranexamic acid for immediate use in major trauma: implications for mass casualty events. *Emerg Med J*. 2025. PMID: 39884843.

10. Zaki HA, et al. Impact of tranexamic acid on traumatic hemorrhage outcomes in emergency medicine: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2025. PMID: 41158931.

11. Rowe S, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid use in acute traumatic injury in the prehospital and in-hospital settings: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Open*. 2021. PMID: 37637

12. Dure AD, et al. Tranexamic acid is not associated with a change in infection risk in trauma patients. *J Surg Res*. 2024. PMID: 39303647.

13. Bayer J, Kirchner T, Lefering R, Bode L, Schmal H, Wagner FC. Tranexamic acid in multiply injured patients—the independent risk of thromboembolic complications with repeated dosing: retrospective analysis based on the TraumaRegister DGU®. *Eur J Med Res*. 2025. doi:10.1186/s13049-025-01512-1. PMID: 41241739.

14. Li Y, et al. Chinese expert consensus on the prehospital management of major trauma. *Chin J Traumatol*. 2026. PMID: 41813488.

15. Donohue JK, Iyanna N, Lorence JM, Brown JB, Guyette FX, Eastridge BJ, et al. Missingness matters: a secondary analysis of thromboelastography measurements from a recent prehospital randomized tranexamic acid clinical trial. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2024;9(1):e001346. doi:10.1136/tsaco-2023-001346.

16. Thomas HM, et al. Use of tranexamic acid in trauma surgical specialties: a narrative review. *World J Emerg Surg*. 2025. PMID: 41074177.