



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Η χρήση του τρανεξαμικού οξέος ως αντινωδολυτικού παράγοντα σε καρδιοχειρουργικά περιστατικά»

Ειρήνη Αθανασοπούλου
Πτυχιούχος Ιατρικής

Επιβλέπων: Παππάς Περικλής, Καθηγητής Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

2026

Ειρήνη Αθανασοπούλου

Η χρήση του τρανεξαμικού οξέος ως αντινωδολυτικού παράγοντα σε καρδιοχειρουργικά περιστατικά

Ημερομηνία παρουσίασης: 22/06/2026

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Επιβλέπων

Παππάς Περικλής, Καθηγητής Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Μέλη

Βεζυράκη Πατρώνα, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Λάγκας Λάμπρος, Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών
Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ειρήνη Αθανασοπούλου
Ιωάννινα, 2026

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μαζική αιμορραγία και οι μεταγγίσεις αίματος είναι συχνές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, με ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς να υποβάλλονται σε επανεπέμβαση λόγω μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Η αντινωδολυτική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο απώλειας αίματος και μετάγγισης μεταξύ ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Οι αντινωδολυτικοί παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς περιλαμβάνουν την απροτινίνη και τα ανάλογα λυσίνης τρανεξαμικό οξύ και αμινοκαπροϊκό οξύ.

Το τρανεξαμικό οξύ [4-(αμινομεθυλ)κυκλοεξάνιο-1-καρβοξυλικό οξύ] είναι ένας αντινωδολυτικός παράγοντας που λειτουργεί μέσω του σχηματισμού αναστρέψιμου συμπλέγματος με το πλασμινογόνο. Με τον τρόπο αυτό μειώνει την μετεγχειρητική απώλεια αίματος και τα ποσοστά μετάγγισης ερυθροκυττάρων και επανεπέμβασης σε χειρουργική καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Το ενδιαφέρον για την αντινωδολυτική δράση του τρανεξαμικού οξέος έχει αυξηθεί μετά την ευρεία απομάκρυνση της απροτινίνης. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση αιμορραγίας ασθενών συνιστούν τη συνήθη χρήση του τρανεξαμικού οξέος για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ενηλίκων. Η κρίσιμη στιγμή για τη δράση του τρανεξαμικού οξέος είναι όταν το αίμα των ασθενών έρθει σε επαφή με το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας, το οποίο ενεργοποιεί την διαδικασία της ινωδόλυσης.

Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το δοσολογικό σχήμα του τρανεξαμικού οξέος που πρέπει να χορηγηθεί. Αν και δεν υπάρχει ακριβής συσχέτιση των *in vivo* συγκεντρώσεων του τρανεξαμικού οξέος στο αίμα, της αναστολής της ινωδόλυσης και της μείωσης της απώλειας αίματος, αρκετές κλινικές δοκιμές έχουν δείξει μεγαλύτερη μείωση της απώλειας αίματος όταν το τρανεξαμικό οξύ χορηγείται σε υψηλές δόσεις σε σύγκριση με χαμηλότερες δόσεις.

Ταυτόχρονα, η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος αυξάνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιληπτικών κρίσεων, ένας κίνδυνος που φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενος. Η απόλυτη αύξηση της συχνότητας των μετεγχειρητικών επιληπτικών κρίσεων μετά από χορήγηση τρανεξαμικού οξέος εξαρτάται επίσης από τη συνύπαρξη και άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως η διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, η μεγαλύτερη ηλικία, η νεφρική ανεπάρκεια. Βέβαια, οι περισσότεροι από τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικής αιμορραγίας είναι επίσης παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικής επιληπτικής κρίσης στο πλαίσιο της καρδιοχειρουργικής.

Πιο συγκεκριμένα στην βιβλιογραφία έχουν μελετηθεί αρκετά δοσολογικά σχήματα. Αν και υψηλότερες δόσεις τρανεξαμικού οξέος επιτυγχάνουν μία οριακή μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας, αυξάνουν τον κίνδυνο των σχετιζόμενων με τη χορήγηση του φαρμάκου μετεγχειρητικών επιπλοκών.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	5
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12
1.1 ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Ο ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΝΩΔΟΛΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	15
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
2.2 ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ.....	15
2.3 Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ ΣΕ ΜΟΡΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ.....	17
2.4 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ.....	19
2.5 ΑΝΤΙΠΝΩΔΟΛΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ Ο ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ.....	20
2.6 ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ.....	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΤΡΑΝΕΞΑΜΙΚΟ ΟΞΥ.....	24
3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	24
3.2 ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΡΑΝΕΞΑΜΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ.....	27
3.2.1 Τραύμα.....	28
3.2.2 Γυναικολογικές επεμβάσεις.....	28
3.2.3 Ορθοπαιδικές επεμβάσεις.....	29
3.2.4 Ενδοκρανιακή αιμορραγία.....	29
3.2.5 Επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης.....	29
3.2.6 Άλλες χρήσεις τρανεξαμικού οξέος.....	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΑΠΟΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΧΑ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	31
4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	31
4.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	31
4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	32
4.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΤΟΠΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΧΑ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	44

5.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	44
5.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	45
5.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	45
5.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	52
6.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	52
6.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	53
6.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	54
6.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	67
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	72
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	76
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	78

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Παρενέργειες μετά από χορήγηση τρανεξαμικού οξέος.....	27
Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των μελετών.....	34
Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των μελετών.....	46
Πίνακας 4. 24-hour απώλεια αίματος για ΤΧΑ έναντι ομάδας ελέγχου.....	47
Πίνακας 5. Κλινικά αποτελέσματα για ΤΧΑ έναντι ομάδας ελέγχου.....	47
Πίνακας 6. Μελέτες που αναλύθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση	55
Πίνακας 7. ΤΧΑ έναντι ομάδας ελέγχου για θνησιμότητα και θρομβωτικά συμβάματα.....	62

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Για το σχηματισμό θρόμβου, το κύριο συμβάν είναι ο σχηματισμός ινώδους μετά από αγγειακό τραυματισμό, δέσμευση του ιστικού παράγοντα στον παράγοντα VIIa και ενεργοποίηση του συμπλόκου Xase για ενεργοποίηση του μηχανισμού της αιμόστασης και δημιουργία θρομβίνης.....	16
Εικόνα 2. Πολλαπλές οδοί είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία πλασμίνης, συμπεριλαμβανομένης της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης και της απελευθέρωσης του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA), ενεργοποίηση επαφής και ενεργοποίηση πλασμίνης που προκαλείται από καλλικρεΐνη.....	17
Εικόνα 3. Φυσιολογική ινωδόλυση.....	25
Εικόνα 4. Επίδραση του TXA έναντι της ομάδας ελέγχου στην απώλεια αίματος 8 και 24h μετεγχειρητικά.....	37
Εικόνα 5. Συγκριτική επίδραση των δοσολογιών TXA στην συνολική απώλεια αίματος 8 και 24h μετεγχειρητικά.....	37
Εικόνα 6. Συγκριτική επίδραση των δοσολογιών TXA στην θνητότητα και νοσηρότητα.....	39
Εικόνα 7. Σύνοψη κινδύνου μεροληψίας.....	58
Εικόνα 8. Επίδραση της χορήγησης TXA στον ρυθμό μετάγγισης.....	59
Εικόνα 9. Επίδραση της χορήγησης TXA στον όγκο μετάγγισης.....	59
Εικόνα 10. Επίδραση της χορήγησης TXA στην μετεγχειρητική απώλεια αίματος.....	60
Εικόνα 11. Επίδραση της χορήγησης TXA στην συνοδό επανεπέμβαση.....	61
Εικόνα 12. Επίδραση της χορήγησης TXA στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων.....	61
Εικόνα 13. Ανάλυση υπό-ομάδων (αντλία vs. χωρίς αντλία) στο ρυθμό μετάγγισης.....	63
Εικόνα 14. Ανάλυση υπό-ομάδων (CABG vs. άλλοι τύποι επεμβάσεων) στο ρυθμό μετάγγισης.....	63
Εικόνα 15. Ανάλυση υπό-ομάδων (ενδοφλέβια vs. τοπική χορήγηση) στο ρυθμό μετάγγισης.....	64
Εικόνα 16. Ανάλυση υπό-ομάδων (εφάπαξ vs. εφάπαξ+συνεχή έγχυση) στο ρυθμό μετάγγισης.....	65
Εικόνα 17. Ανάλυση υπό-ομάδων [εφάπαξ (χαμηλή & υψηλή) vs. εφάπαξ+συνεχή έγχυση (χαμηλή & υψηλή)] στον ρυθμό αλλογενούς μετάγγισης αίματος.....	66

Εικόνα 18. Ανάλυση υπό-ομάδων (υψηλή δόση vs. χαμηλή δόση) στη συχνότητα εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων.....	67
---	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Περισσότεροι από 1 εκατομμύριο ασθενείς σε παγκόσμια κλίμακα υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση ετησίως (Herbertson, 2004). Η περιεγχειρητική αιμορραγία είναι μια σημαντική επιπλοκή των επεμβάσεων αυτών, η οποία προκαλεί νοσηρότητα και θνησιμότητα (Despotis et al., 2009). Η μετεγχειρητική αιμορραγία είναι συχνότερη συγκριτικά με τα άλλα είδη επεμβάσεων και τα ποσοστά επανεπέμβασης έχουν αναφερθεί μεταξύ 2,2 και 9,0 % (Kristensen et al., 2012). Για την πρόληψη της αιμορραγίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, υπάρχει μια σύσταση Κατηγορίας ΙΑ για τη συνεχή ενδοφλέβια διεγχειρητική χορήγηση αντινωδολυτικών παραγόντων, όπως το τρανεξαμικό οξύ (TXA) (Ferraris et al., 2012). Είναι ευρέως αποδεκτό ότι το TXA μειώνει τη διεγχειρητική απώλεια αίματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων αλλά και σε άλλες αιμορραγικές καταστάσεις (Dunn & Goa, 1999; Henry et al., 2011; Gerstein et al., 2017; Myles et al., 2017).

Η χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (CPB) παρουσιάζει πρόσθετες προκλήσεις για την αιμοστατική διαχείριση στον καρδιοχειρουργικό τομέα. Η CPB οδηγεί σε ενεργοποίηση της πήξης και της ινωδόλυσης (Hult et al., 1998; Boyle et al., 2019) και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (Woodman & Harker, 1990; O'Zolina et al., 2012). Επιπλέον, οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο (CAD) λαμβάνουν συνήθως αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και αυτό αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο για περιεγχειρητική αιμορραγία (Sousa-Uva et al., 2014). Σχεδόν οι μισοί ασθενείς που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) υπό CPB λαμβάνουν τουλάχιστον μία μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) (Paone et al., 2014).

Ως εκ τούτου, η βελτιστοποίηση της αιμόστασης του ασθενούς είναι απαραίτητη για τη μείωση των ποσοστών επανεπέμβασης, της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Για το λόγο αυτό, η τρέχουσα κλινική πρακτική προσανατολίζεται προς τις αρχές Διαχείρισης Αίματος Ασθενών (PBM). Το PBM είναι μια διεπιστημονική προσέγγιση για τη διάγνωση και τη θεραπεία της προεγχειρητικής, διεγχειρητικής και μετεγχειρητικής αιμορραγίας και πήξης σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την αιμορραγία και τα ποσοστά μετάγγισης (Pagano et al., 2018). Η European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS) σε συνεργασία με την European Association of Cardiothoracic Anesthesia (EACTA) έχει δημοσιεύσει λεπτομερείς οδηγίες για το PBM στην καρδιοχειρουργική ενηλίκων (Pagano et al., 2018).

Εκτός από τη διεπιστημονική προσέγγιση και τη διεξοδική αξιολόγηση για προηγούμενη αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική θεραπεία και τη σωστή διακοπή της, ένα από τα βασικά στοιχεία του PBM είναι η διεγχειρητική και μετεγχειρητική διαχείριση της αιμορραγίας. Αυτό περιλαμβάνει point-of-care (POC) περιεγχειρητική παρακολούθηση εργαστηριακών τιμών και δοκιμασιών αιμόστασης και τη δημιουργία αλγορίθμων μετάγγισης βάσει αυτών. Οι πρώιμες προσπάθειες για θεραπεία με βάση το POC στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς είχαν ήδη γίνει από τους Despotis et al. (1994), οι οποίοι εφάρμοσαν έναν αλγόριθμο μετάγγισης που βασίζεται σε δοκιμασίες πήξης που εφαρμόστηκαν περιεγχειρητικά. Από τότε, οι δοκιμασίες POC έχουν επεκταθεί πάρα πολύ με την ανάπτυξη νέας εργαστηριακής τεχνολογίας. Ειδικότερα χρησιμοποιούνται οι ιξωδοελαστικές δοκιμασίες της θρομβοελαστογραφίας και της περιστροφικής θρομβοελαστομετρίας (Baryshnikova & Ranucci, 2018) που μετρούν συνεχώς την ιξωδοελαστικότητα του ολικού αίματος. Η χρήση αλγορίθμων μετάγγισης που βασίζονται σε θρομβοελαστογραφία ή περιστροφική θρομβοελαστομετρία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα ποσοστά μετάγγισης όλων των προϊόντων αίματος σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς (Wikkels et al., 2017) καθώς και σε ασθενείς με αιμορραγία άλλης αιτιολογίας (Baryshnikova & Ranucci, 2018). Επιπλέον, ο ιξωδοελαστικός έλεγχος μπορεί να διακρίνει τη χειρουργική αιμορραγία από την αιμορραγία που οφείλεται σε διαταραχές της πηκτικότητας (Baryshnikova & Ranucci, 2018).

Πιο συγκεκριμένα, στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς η μετεγχειρητική αιμορραγία μπορεί να οφείλεται είτε σε χειρουργικό αίτιο (χειρουργικό σημείο για αιμορραγία) (Biancari et al., 2018) είτε σε αιμοστατικές διαταραχές που αναφέρονται ως μικροαγγειακή αιμορραγία (Despotis et al., 2001) ή ευρύτερα ως διαταραχή της πήξης (Kristensen et al., 2012). Η χρήση του CPB σχετίζεται με διαταραχές πηκτικότητας και μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση αιμορραγίας για διάφορους λόγους. (Boyle et al., 2019; Karkouti & Ho, 2018). Η CPB έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί λύση των αιμοπεταλίων και ειδικότερα απώλεια της λειτουργικότητάς τους (Bevan, 1999; Woodman & Harker, 1990) με επακόλουθη ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και της ινωδόλυσης (Boyle et al., 2019; Demeyere, 1990). Αυτός είναι ένας από τους λόγους για τους οποίους οι αντίνωδολυτικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται συστηματικά για τη μείωση της απώλειας αίματος στο συγκεκριμένο είδος χειρουργείου. Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις υπό CPB, η αιμορραγία συνήθως εμφανίζεται μετά το τέλος της CPB. Συμπυκνωμένα ερυθρά, αιμοπετάλια και φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP), καθώς και παράγοντες πήξης όπως το ινωδογόνο συχνά δεν μεταγγίζονται παρά μόνο μετά την αναστροφή της ηπαρίνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.Ο ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

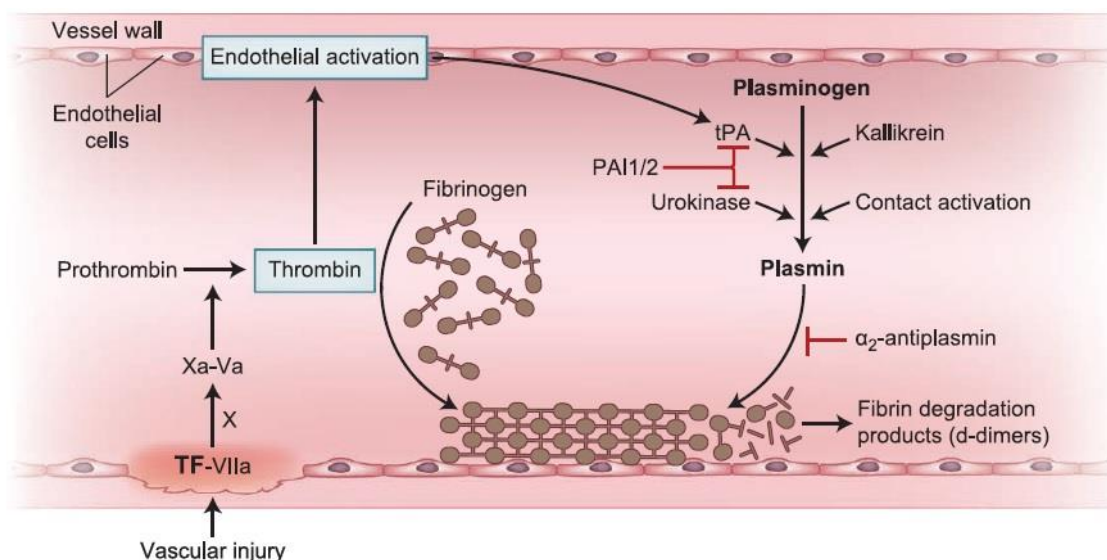
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ινωδόλυση αποτελεί φυσιολογική διεργασία του μηχανισμού της αιμόστασης η οποία συμβάλλει στον περιορισμό του σχηματισμού θρόμβων. Ωστόσο, σε καταστάσεις όπως τραυματισμός ιστών λόγω τραύματος ή χειρουργικής επέμβασης, ισχαιμία και επαναιμάτωση, επαφή αίματος με εκτεταμένες μη ενδοθηλιακές επιφάνειες όπως κυκλώματα καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (CPB), ή ως παράγοντας που συμβάλλει σε άλλες αιμοστατικές διαταραχές, η υπέρμετρη ινωδόλυση μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές πηκτικότητας, αιμορραγία, και φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Κατά συνέπεια αυξανόμενος όγκος δεδομένων υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα των αντινωδολυτικών παραγόντων στην μείωση της αιμορραγίας, της αλλογενούς χορήγησης αίματος και των σχετιζόμενων ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Μεταξύ των διαθέσιμων φαρμακολογικών παραγόντων, το τραπεξαμικό οξύ αποτελεί τον πλέον εκτενώς μελετημένο παράγοντα στη διεθνή βιβλιογραφία και χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη.

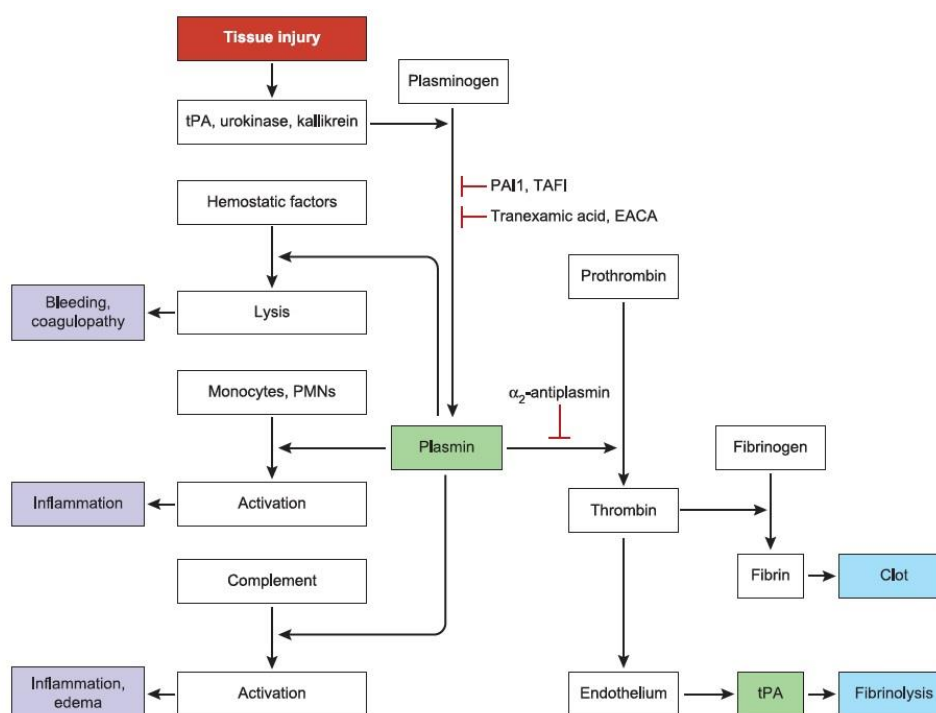
2.2 ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ

Η ινωδόλυση διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της έκτασης του σχηματισμού ινώδους και της αγγειακής απόφραξης κατά την αιμόσταση (Chapin & Hajjar, 2015). Μετά από ιστικό ή/και αγγειακό τραυματισμό, ενεργοποιείται ένα σύνολο αιμοστατικών μηχανισμών (Εικόνα 1), που οδηγεί στην παραγωγή θρομβίνης, στην προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων καθώς και στον σχηματισμό ινώδους (Chapin & Hajjar, 2015; Longstaff & Kolev, 2015). Η ινωδόλυση ενεργοποιείται ως μέρος της φυσιολογικής αιμοστατικής απόκρισης για τον έλεγχο της έκτασης του νεοσχηματιζόμενου θρόμβου. Το ινώδες, το τελικό προϊόν της ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης, λειτουργεί παράλληλα ως συμπαράγοντας για την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου από τον ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου. Στη συνέχεια η πλασμίνη, ο ενζυμικός παράγοντας στη διαδικασία της ινωδόλυσης, λύει το ινώδες. Ωστόσο, ως ένζυμο με ευρεία (μη εξειδικευμένη) ειδικότητα ως προς τα υποστρώματα, μπορεί επίσης να προκαλέσει πρωτεολυτική ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση πολλαπλών αιμοστατικών και φλεγμονωδών παραγόντων, όταν βρίσκεται σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν την ικανότητα των τοπικών και συστηματικών αναστολέων (κυρίως της α2-αντιπλασμίνης)

(Εικόνα 1 και Εικόνα 2) (Chapin & Hajjar, 2015; Longstaff & Kolev, 2015; Wiman & Collen, 1978; Ilich et al., 2017).



Εικόνα 1. Για το σχηματισμό θρόμβου, το κύριο συμβάν είναι ο σχηματισμός ινώδους μετά από αγγειακό τραυματισμό, δέσμευση του ιστικού παράγοντα στον παράγοντα VIIa και ενεργοποίηση του συμπλόκου Xase για ενεργοποίηση του μηχανισμού της αιμόστασης και δημιουργία θρομβίνης. Θρομβίνη διεγείρει την ενδοθηλιακή απελευθέρωση του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (tPA), αλλά και αυξημένη αγγειακή ροή, κινίνες και άλλους παράγοντες που θα απελευθερώσουν ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου. Η πλασμίνη απελευθερώνεται μέσω του σχηματισμού ενός συμπλόκου πλασμινογόνου-ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου το οποίο συναρμολογείται στο ινώδες και συνδέεται με θέσεις λυσίνης στον θρόμβο ινώδους. Μόλις συναρμολογηθεί, ο ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου διασπά το πλασμινογόνο στη δραστική του μορφή πλασμίνη. Η πλασμίνη μπορεί επίσης να δημιουργηθεί και μέσω άλλων μηχανισμών συμπεριλαμβανομένης της ουροκινάσης και της ενεργοποίησης πρωτεάσης που προκαλείται από καλλικρεΐνη. Η ινωδόλυση αναστέλλεται από αναστολείς ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI 1 και PAI 2), και με δέσμευση θρομβίνης σε θρομβομοντουλίνη για την απελευθέρωση και την ενεργοποίηση του ενεργοποιήσιμου από τη θρομβίνη αναστολέα ινωδόλυσης (δεν φαίνεται). PAI = αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου. TF = ιστικός παράγοντας.



Εικόνα 2. Η παραγωγή και η δραστηριότητα της πλασμίνης αναστέλλεται από τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI1), από τον ενεργοποιήσιμο από τη θρομβίνη αναστολέα ινωδόλυσης (TAFI), από ανάλογα λυσίνης (τρανεξαμικό οξύ και ε-αμινοκαπροϊκό οξύ [EACA]), και από την α2-αντιπλασμίνη. Η δημιουργία πλασμίνης μετά από τραυματισμό ιστού μπορεί να προκαλέσει πολλές άλλες αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής θρομβίνης και της διάσπασης του ινωδογόνου σε ινώδες. Η πλασμίνη επίσης δεσμεύει και ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα, αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλώντας προφλεγμονώδεις αποκρίσεις και πολυοργανική ανεπάρκεια. Η μείωση αυτών των παθοφυσιολογικών αντιδράσεων με τη χρήση του τρανεξαμικού οξέος ενδέχεται να παρέχουν πρόσθετους μηχανισμούς για την αποκατάσταση της αιμοστατικής ισορροπίας και τον έλεγχο της παραγωγής πλασμίνης και της ινωδόλυσης.

Μέσω αυτών των μηχανισμών, η πλασμίνη μπορεί να προκαλέσει πολλαπλές προφλεγμονώδεις αντιδράσεις, οι οποίες ενδέχεται να συμβάλλουν στην ανάπτυξη παθοφυσιολογικών καταστάσεων και, τελικά, σε πολυσυστημική οργανική ανεπάρκεια. Τα ανεπιθύμητα αυτά φαινόμενα μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη χρήση αντινωδολυτικών παραγόντων, και τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η αντινωδολυτική θεραπεία βελτιώνει την επιβίωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (Karkouti et al., 2010; Medcalf et al., 2007; Syrovets & Simmet, 2007).

Συνολικά, όταν λειτουργεί υπό φυσιολογικό έλεγχο, η ινωδόλυση αποτελεί μια προστατευτική απόκριση που περιορίζει αποτελεσματικά το μέγεθος των θρόμβων. Ωστόσο, σε καταστάσεις εκτεταμένων ιστικών βλαβών, όπως κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων ή σοβαρών τραυματισμών, η αναστολή της ινωδόλυσης μπορεί ενδεχομένως να επηρεάσει άλλες φυσιολογικές αποκρίσεις που συμβάλλουν στην αιμορραγία (Longstaff & Kolev, 2015; Levy, 2010). Επιπλέον, η ινωδόλυση μπορεί να προκαλέσει διαταραχές της πηκτικότητας μέσω μηχανισμών πέρα από τη διάσπαση του ινωδογόνου και του ινώδους, όπως η πρωτεολυτική διάσπαση της γλυκοπρωτεΐνης Ib και των υποδοχέων IIb/IIIa των αιμοπεταλίων, μειώνοντας την προσκόλληση και τη συσσώρευσή τους. (Cesarman-Maus & Hajjar, 2005; Chandler, 1996; Pasche et al., 1994).

2.3 Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ ΣΕ ΜΟΡΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Οι κύριοι ενεργοποιητές του πλασμινογόνου είναι ο **ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA)** και η **ουροκινάση (uPA)**. (Longstaff & Kolev, 2015; Cesarman-Maus & Hajjar, 2005). Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων από διάφορα αγωνιστές οδηγεί στην απελευθέρωση του tPA από το αγγειακό ενδοθήλιο. Στη συνέχεια, το ένζυμο αυτό προσδένεται στο ινώδες του θρόμβου και καταλύει τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, προάγοντας την τοπική ινωδόλυση. Η διαδικασία αυτή ενισχύεται μέσω ειδικών

θέσεων δέσμευσης στο μόριο του πλασμινογόνου, οι οποίες αλληλεπιδρούν με κατάλοιπα λυσίνης του ινώδους. (Longstaff & Kolev, 2015; Cesarman-Maus & Hajjar, 2005). Το τρανεξαμικό οξύ, ως συνθετικό ανάλογο της λυσίνης, αναστέλλει την ινωδόλυση καταλαμβάνοντας αυτές τις θέσεις δέσμευσης στο πλασμινογόνο και παρεμποδίζοντας τη σύνδεσή του με το ινώδες.

Οι βασικοί αναστολείς της ινωδόλυσης περιλαμβάνουν τον αναστολέα του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου τύπου 1 που αναστέλλει τον ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου και τον αναστολέα του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου τύπου 2 που αναστέλλει την ουροκινάση (Longstaff & Kolev, 2015). Κύριος φυσιολογικός αναστολέας της πλασμίνης είναι η α2-αντιπλασμίνη (γνωστή πλέον και ως αναστολέας πλασμίνης), ενώ και η α2-μακροσφαιρίνη συμβάλλει στην αναστολή της δράσης της. Επιπλέον, ο παράγοντας XIIIa, μια τρανσγλουταμινάση, ενισχύει τη μηχανική σταθερότητα του θρόμβου μέσω διασταυρούμενων δεσμών στο ινώδες, καθιστώντας τον περισσότερο ανθεκτικό στην ινωδόλυση. (Levy & Greenberg, 2013). Τέλος, ο αναστολέας της ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη, όταν ενεργοποιηθεί από το σύμπλοκο θρομβίνης-θρομβομοδοουλίνης, απομακρύνει τα κατάλοιπα λυσίνης από το ινώδες, εξαλείφοντας τις θέσεις δέσμευσης για πλασμινογόνο. Ο μηχανισμός αυτός φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διασύνδεση μεταξύ φλεγμονής και πήξης. (Bajzar et al., 2004).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, όταν το αγγειακό και το ενδοθηλιακό σύστημα λειτουργούν ακέραια, η ισορροπία της αιμόστασης διατηρείται αποτελεσματικά. Αντίθετα, σε περιπτώσεις σοβαρού τραύματος, μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων ή εξωσωματικής κυκλοφορίας, οι τοπικοί μηχανισμοί ρύθμισης της ινωδόλυσης μπορεί να αποδιοργανωθούν. Αυτό έχει ως συνέπεια την αυξημένη παραγωγή πλασμίνης και τη γενικευμένη ενεργοποίηση της ινωδόλυσης, γεγονός που οδηγεί σε διαταραχές της πήξης. Παρόλο που τα σύγχρονα δεδομένα αναδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο της υπερινωδόλυσης στην πρόκληση αιμορραγίας, παρατηρείται σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των ασθενών ως προς τον βαθμό ενεργοποίησης της ινωδόλυσης σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων του PAI-1 σε συνδυασμό με μειωμένη δραστηριότητα του tPA, οδηγώντας σε μια κατάσταση που περιγράφεται ως «καταστολή της ινωδόλυσης». (Moore et al., 2014). Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση οι ασθενείς αυτοί είναι λιγότερο πιθανό να ωφεληθούν από έναν αντινωδολυτικό παράγοντα όπως το τρανεξαμικό οξύ, ενώ ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων. Παρ' όλα αυτά, η πραγματική κλινική σημασία αυτού του φαινομένου εξακολουθεί να διερευνάται και παραμένει αμφιλεγόμενη. (Moore et al., 2014; Moore et al., 2015; Moore et al., 2016).

2.4 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί πολλές μέθοδοι για την εκτίμηση της ινωδολυτικής δραστηριότητας στο αίμα. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχει καθιερωθεί κάποια ως «δοκιμασία αναφοράς» (Plich et al., 2017). Οι διαθέσιμες τεχνικές διαφοροποιούνται ανάλογα με το δείγμα που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ινωδόλυσης, το οποίο μπορεί να είναι πλήρες αίμα, πλάσμα ή το κλάσμα ευγλοβουλίνης του πλάσματος. Οι δοκιμασίες τύπου “point-of-care” που χρησιμοποιούνται κυρίως στο περιεγχειρητικό περιβάλλον και βασίζονται σε πλήρες αίμα, προσφέρουν το πλεονέκτημα ότι αξιολογούν τη λειτουργία του αιμοστατικού μηχανισμού στο σύνολό του. Συγκεκριμένα, λαμβάνουν υπόψη όχι μόνο τους παράγοντες του πλάσματος, αλλά και τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος, όπως τα ερυθροκύτταρα, τα αιμοπετάλια, καθώς και τα μονοπύρηνα και πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα.

Οι πλέον διαδεδομένες μέθοδοι για την εκτίμηση της ινωδόλυσης στο περιεγχειρητικό περιβάλλον είναι η θρομβοελαστογραφία (TEG) και η περιστροφική θρομβοελαστομετρία (ROTEM). Οι τεχνικές αυτές βασίζονται στη χρήση διαφορετικών ενεργοποιητών, όπως η καολίνη, ο ιστικός παράγοντας και το ελλαγικό οξύ, προκειμένου να αξιολογήσουν διαχρονικά τις ιξωδοελαστικές ιδιότητες του ολικού αίματος. Η ινωδόλυση προσδιορίζεται από τον ρυθμό με τον οποίο μειώνεται η αντοχή του θρόμβου με την πάροδο του χρόνου. Στην περιστροφική θρομβοελαστομετρία, η παράμετρος αυτή εκφράζεται ως «μέγιστη λύση» (maximum lysis, ML). Τιμές μέγιστης λύσης άνω του 3% θεωρούνται ενδεικτικές για την έναρξη αντινωδολυτικής αγωγής σε ασθενείς με τραύμα, ενώ τιμές που υπερβαίνουν το 15% είναι συμβατές με υπερινωδόλυση. (Plich et al., 2017; Schöchl et al., 2009; Chapman et al., 2013).

Η θρομβοελαστογραφία και η περιστροφική θρομβοελαστομετρία αποτελούν από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μεθόδους για την κλινική εκτίμηση της ινωδόλυσης σε ασθενείς με τραύμα (Theusinger et al., 2013). Με την αυξανόμενη χρήση της προληπτικής αντινωδολυτικής θεραπείας για τη μείωση της αιμορραγίας σε τραύμα και χειρουργική επέμβαση, υπάρχουν κάποιες διαφορούμενες απόψεις σχετικά με την ανάγκη αξιολόγησης της ινωδόλυσης. Παρά τις επιφυλάξεις αυτές, οι ανησυχίες για το φαινόμενο της «καταστολής της ινωδόλυσης», τουλάχιστον σε μια υποομάδα ασθενών, έχουν ενισχύσει το ενδιαφέρον για την παρακολούθηση της ινωδολυτικής δραστηριότητας στο τραύμα (Moore et al., 2015). Στο πλαίσιο αυτό, η θρομβοελαστογραφία και η περιστροφική θρομβοελαστομετρία χρησιμοποιούνται ευρέως για την εκτίμηση της ενεργοποίησης της ινωδόλυσης. Ωστόσο, οι τεχνικές αυτές παρουσιάζουν περιορισμένη ευαισθησία στην ανίχνευση ήπιων μορφών

ινωδολυτικής ενεργοποίησης. (Raza et al., 2013; Cotton et al., 2012; Moore et al., 2014; Schöchl et al., 2009). Επιπλέον, ο ρόλος τους τόσο στην ακριβή ανίχνευση της ινωδόλυσης όσο και στην καθοδήγηση της χορήγησης αντιινωδολυτικών παραγόντων παραμένει αντικείμενο συνεχιζόμενης έρευνας (Chapman et al., 2013).

Εναλλακτικές προσεγγίσεις για την εκτίμηση της ινωδόλυσης περιλαμβάνουν μεθόδους που βασίζονται στη θολοσιμετρία του πλάσματος, καταγράφοντας μεταβολές στην οπτική πυκνότητα οι οποίες σχετίζονται με τον σχηματισμό και τη διάσπαση της ινώδους. (Illich et al., 2017). Μία από τις παλαιότερες και κλασικές δοκιμασίες είναι ο χρόνος λύσης θρόμβου ευγλοβουλίνης (*euglobulin clot lysis time*), ο οποίος εισήχθη τη δεκαετία του 1950. Στη μέθοδο αυτή, πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια, στο οποίο έχει προστεθεί κιτρικό, υφίσταται οξίνιση με σκοπό την εκλεκτική καθίζηση συγκεκριμένων παραγόντων, όπως το ινωδογόνο (και η ινώδης), το πλασμινογόνο και ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου. Αντίθετα, οι βασικοί αναστολείς της ινωδόλυσης —όπως ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1, η α2-αντιπλασμίνη και η α2-μακροσφαιρίνη— απομακρύνονται σε μεγάλο βαθμό. Η ανακατανομή αυτή των συστατικών στο προκύπτον ίζημα (κλάσμα ευγλοβουλίνης) καθιστά δυνατή την αξιολόγηση της ενδογενούς ινωδόλυσης χωρίς την έντονη ανασταλτική επίδραση που παρατηρείται υπό φυσιολογικές συνθήκες. Ο σχηματισμένος θρόμβος μπορεί να παρακολουθείται μακροσκοπικά έως την πλήρη διάλυσή του. (Illich et al., 2017). Αν και δεν υπάρχει γενικά αποδεκτή “δοκιμασία αναφοράς” για τη συνολική εκτίμηση της ινωδόλυσης, η θρομβοελαστογραφία και η περιστροφική θρομβοελαστομετρία είναι οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται συχνότερα στην καθημερινή κλινική πράξη.

2.5 ΑΝΤΙΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ Ο ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

Ο πιθανός ρόλος της αντιινωδολυτικής θεραπείας ως αιτία επίκτητης υπερπηκτικότητας αποτελεί αντικείμενο κλινικής έρευνας (Berntorp et al., 2001). Ωστόσο το σύστημα δεν λειτουργεί γραμμικά, καθώς η ίδια η πλασμίνη φαίνεται να ασκεί προθρομβωτικές δράσεις. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής ινωδόλυσης η πλασμίνη μπορεί να ενεργοποιήσει την προθρομβίνη και τα αιμοπετάλια (Aronson et al., 1992). Το φαινόμενο αυτό έχει παρατηρηθεί τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* (Eisenberg et al., 1989; Eisenberg et al., 1988; Winters et al., 1991).

Παρά τις ανησυχίες για την πιθανή προθρομβωτική δράση των αναστολέων της ινωδόλυσης, η θρόμβωση δεν φαίνεται να συνιστά μείζον κλινικό πρόβλημα. Δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονες ορθοπεδικές ή καρδιοχειρουργικές καθώς και σε περιπτώσεις τραύματος (κλινική δοκιμή CRASH-2)

δείχνουν ότι η χορήγηση αντιϊνωδολυτικών παραγόντων δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Shakur et al., 2010). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζουν μετα-αναλύσεις που αφορούν την εφαρμογή του τρανεξαμικού οξέος στα ορθοπεδικά χειρουργεία, παρότι οι ασθενείς διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (Sukeik et al., 2011; Alshryda et al., 2011; Alshryda et al., 2014).

Σε ασθενείς ηλικίας 55-76 ετών που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές συνέκριναν την επίδραση του τρανεξαμικού οξέος, ε-αμινοκαπροϊκό οξύ ή απροτινίνης με εικονικό φάρμακο ως προς την εμφάνιση επεισοδίων αιμορραγίας και φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων καθώς και ως προς τις ανάγκες μετάγγισης. Το τρανεξαμικό οξύ χρησιμοποιήθηκε στην πλειονότητα των δοκιμών, με τους ασθενείς να λαμβάνουν επιπλέον τακτική μηχανική ή/και φαρμακολογική προφύλαξη για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (Kagoma et al., 2009). Η συνολική ανάλυση δεδομένων δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αντιϊνωδολυτική θεραπεία και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (1.637 ασθενείς). Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από τις επιπρόσθετες αναλύσεις υποομάδων, στις οποίες η σύγκριση πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά για κάθε επιμέρους παράγοντα.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος, η ανάλυση 23 μελετών με συνολικό δείγμα 1.407 ασθενών που έλαβαν τρανεξαμικό οξύ ή απροτινίνη έδειξε ότι, παρά τη σημαντική μείωση της αιμορραγίας και των απαιτήσεων για μετάγγιση, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στον κίνδυνο θρόμβωσης της ηπατικής αρτηρίας, φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή περιεγχειρητικής θνησιμότητας. (Molenaar et al., 2007).

2.6 ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ

Ένα από τα πιθανά οφέλη της αναστολής της ινωδόλυσης είναι η μείωση των φλεγμονωδών δράσεων της πλασμίνης και του πλασμινογόνου, οι οποίες σχετίζονται με τη δέσμευσή τους σε κυτταρικές επιφάνειες, την πρωτεολυτική τους δραστηριότητα και τη δημιουργία φλεγμονωδών μεσολαβητών (Foley et al., 2017). Η πλασμίνη, ιδιαίτερα όταν προσδένεται στην επιφάνεια των μακροφάγων, συμμετέχει στην ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και στη φλεγμονώδη απόκριση, συμπεριλαμβανομένης της μετακίνησης των κυττάρων στον τραυματισμένο ή μολυσμένο ιστό, της παραγωγής κυτοκινών και της πρωτεολυτικής ενεργοποίησης μεταλλοπρωτεασών με επακόλουθη αποικοδόμηση και αναδιαμόρφωση του εξωκυττάρου πλέγματος. Επιπρόσθετα, η ενεργοποιημένη πλασμίνη

προκαλεί χημειοταξία και πολυμερισμό ακτίνης στα μονοκύτταρα συμπεριλαμβανομένης της απελευθέρωσης κυτοκινών (Syrovets et al., 2001; Burysek et al., 2002).

Πειραματικά μοντέλα με ποντίκια που δεν συνθέτουν πλασμινογόνο έχουν αναδείξει τον κρίσιμο ρόλο της πλασμίνης στη φλεγμονή και στην αγγειακή αναδιαμόρφωση. Σε αυτά τα ζώα παρατηρήθηκε μειωμένη διήθηση μακροφάγων σε φλεγμονώδεις περιοχές και περιορισμένη ανάπτυξη ανευρύσματος κοιλιακής αορτής, γεγονός που συσχετίστηκε με μειωμένη δραστηριότητα μεταλλοπρωτεάσης-9. Η χορήγηση ενεργοποιημένης πλασμίνης αποκαθιστούσε τόσο τη διήθηση μακροφάγων όσο και την ενζυμική δραστηριότητα και την αγγειακή αναδιαμόρφωση, υπογραμμίζοντας τη σημασία της πλασμίνης στην ενδογενή ανοσία και στη φλεγμονώδη απόκριση.

Η σχέση μεταξύ δραστηριότητας πλασμίνης και φλεγμονής έχει μελετηθεί και σε ανθρώπους κυρίως κατά τη χρήση αντινωδολυτικών παραγόντων (τρανεξαμικό οξύ, ε-αμινοκαπροϊκό οξύ, και απροτινίνη) για την αναστολή της πλασμίνης και τη μείωση της αιμορραγίας. Στην καρδιοχειρουργική, τα αποτελέσματα του τρανεξαμικού οξέος και της απροτινίνης μελετήθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση της έκφρασης mRNA φλεγμονωδών γονιδίων σε ολικό αίμα (Later et al., 2013). Από τα 114 γονίδια που μελετήθηκαν, τα οκτώ ήταν λιγότερο ενεργά όσο αφορά την διαδικασία της μεταγραφής παρουσία απροτινίνης, ενώ τρία γονίδια αναστάλθηκαν από το τρανεξαμικό οξύ και την απροτινίνη.

Επιπλέον η φλεγμονή που προκαλείται δευτερογενώς από βακτηριακή μόλυνση ή έκθεση σε λιποπολυσακχαρίτες οδηγεί σε παραγωγή πλασμίνης, η οποία μπορεί να συμβάλει στη διάχυση ενδαγγειακή πήξη και σε σηπτικό σοκ. Τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα διαθέτουν αρκετούς υποδοχείς για σύνδεση και ενεργοποίηση πλασμινογόνου προς πλασμίνη (Syrovets & Simmet 2004), η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί άλλες πρωτεάσες, προκαλεί αποικοδόμηση του εξωκυττάριου πλέγματος και προκαλεί τη φλεγμονώδη απόκριση που απαιτείται για την καταπολέμηση της μόλυνσης.

Μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές εξέτασε τη δυνατότητα των συστηματικά χορηγούμενων αντινωδολυτικών παραγόντων να περιορίσουν τη φλεγμονή= που σχετίζεται με έκθεση σε λιποπολυσακχαρίτες. Στους συμμετέχοντες χορηγήθηκε εφάπαξ ενδοφλεβίως λιποπολυσακχαρίτης προερχόμενος από *Escherichia coli*, 30 λεπτά πριν από την έγχυση τρανεξαμικού οξέος (2 g) ή εικονικού φαρμάκου (Renckens et al., 2004). Η χορήγηση λιποπολυσακχαρίτη προκάλεσε ταχεία αύξηση των συγκεντρώσεων D-διμερών και συμπλόκων πλασμίνης-α2-αντιπλασμίνης, δείκτες ενεργοποίησης της πλασμίνης και της

ινωδόλυσης. Προεπεξεργασία με τρανεξαμικό οξύ μείωσε σημαντικά τόσο D-διμερή όσο και τα συμπλέγματα πλασμίνης-α2-αντιπλασμίνης, υποδηλώνοντας μείωση της δραστηριότητας της ελεύθερης πλασμίνης και προστασία από την ινωδόλυση.

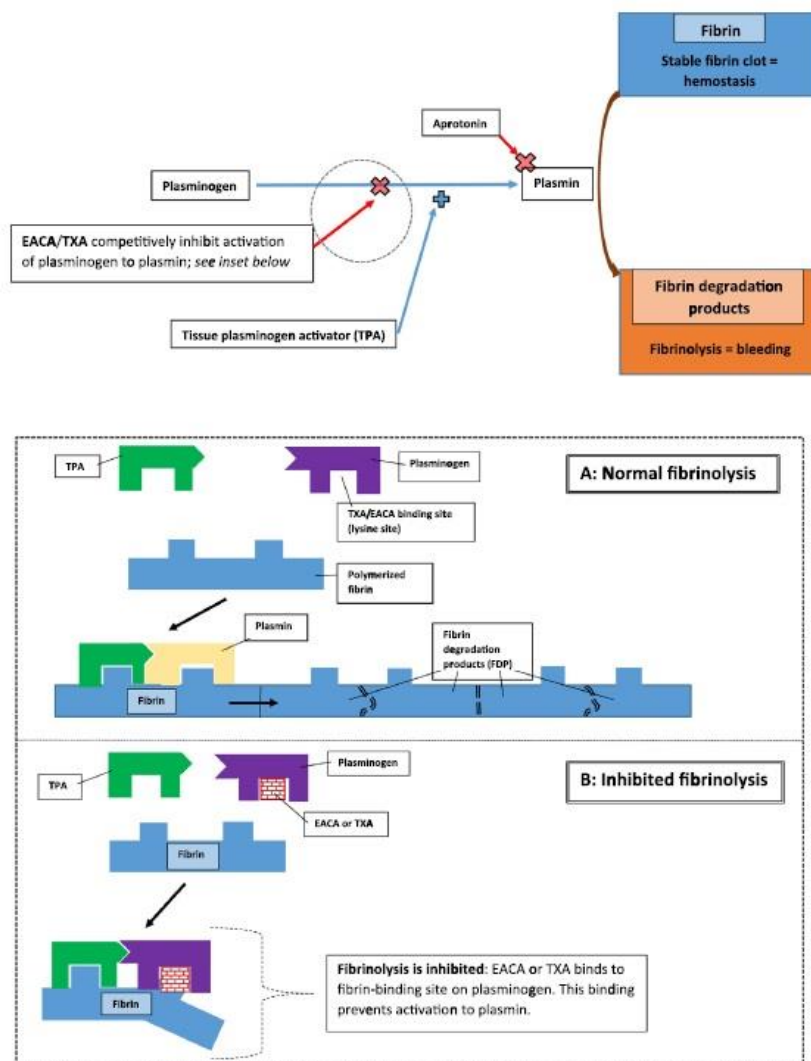
Συνολικά, αυτά τα αποτελέσματα φαίνεται να υποδηλώνουν ότι το τρανεξαμικό οξύ μπορεί να αναστείλει τη δραστηριότητα της ελεύθερης πλασμίνης και την ινωδόλυση. Ωστόσο πολλές από τις φλεγμονώδεις επιδράσεις μεσολαβούνται από την πλασμίνη η οποία είναι δεσμευμένη στην επιφάνεια του λευκοκυττάρων, όπου και είναι σχετικά προστατευμένη από αντινωδολυτικούς φαρμακευτικούς παράγοντες. Η σημασία της πλασμίνης στην έναρξη της φλεγμονής, τη χημειοταξία λευκοκυττάρων και την αναδιαμόρφωση του εξωκυττάρου πλέγματος είναι αναμφισβήτητη. Αυτό που δεν είναι απολύτως σαφές είναι ο βαθμός στον οποία τα αντινωδολυτικά φάρμακα μπορούν να ρυθμίσουν τη φλεγμονή περιορίζοντας την πρωτεολυτική δραστηριότητα της πλασμίνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΤΡΑΝΕΞΑΜΙΚΟ ΟΞΥ

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το τρανεξαμικό οξύ (TXA) είναι ένα συνθετικό παράγωγο της λυσίνης που χρησιμοποιείται ως αντινωδολυτικός παράγοντας στη πρόληψη και θεραπεία μείζονος αιμορραγίας. Διαθέτει παρόμοιο μηχανισμό δράσης με το αμινοκαπροϊκό οξύ, αλλά είναι περίπου 10 φορές πιο ισχυρό (Cesarman-Maus & Hajjar, 2005). Παρόμοια με το ε-αμινοκαπροϊκό οξύ, το TXA (trans-4-αμινομεθυλκυκλοεξάνιο-1-καρβοξυλικό οξύ) (Cyklokapron; Pharmacia & Upjohn Company LLC, Kalamazoo, MI) αποκλείει ανταγωνιστικά τη θέση δέσμευσης λυσίνης στο πλασμινογόνο (αναστρέψιμο σύμπλεγμα με το πλασμινογόνο), αναστέλλοντας έτσι την ινωδόλυση (McCormack, 2012). Το TXA ανακαλύφθηκε αρχικά από την Ιάπωνα ιατρό και ερευνητή Utako Okamoto περί το 1950, ενώ κατοχυρώθηκε για πρώτη φορά με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας το 1957. Η ερευνητική ομάδα της Okamoto δημοσίευσε για πρώτη φορά τα ευρήματα σχετικά με το νέο φάρμακο τους 1962, και οι αρχικές εφαρμογές του TXA επικεντρώθηκαν στην αντιμετώπιση της αιμορραγίας μετά τον τοκετό και της αιμορροφιλίας (Okamoto et al., 1964). Το 1986 έλαβε την αρχική του έγκριση στις ΗΠΑ, ωστόσο η χρήση του TXA στην καρδιοχειρουργική δεν είχε εφαρμοστεί μέχρι το 1990 (Brown et al., 1997; Horrow et al., 1990).

Όπως προαναφέρθηκε το TXA έχει ισχυρή συγγένεια για την θέση δέσμευσης της λυσίνης στα μόρια του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (TPA) και τα μόρια του πλασμινογόνου και τα αναστέλλει αναστρέψιμα, επιτυγχάνοντας αντινωδολυτική δράση (McCormack, 2012; Cesarman-Maus & Hajjar, 2005; Nadeau et al., 2015). Το TXA αναστέλλει ανταγωνιστικά και αναστρέψιμα την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου μέσω δέσμευσης σε πολλές διακριτές θέσεις, συμπεριλαμβανομένων τεσσάρων ή πέντε θέσεων χαμηλής συγγένειας και μίας θέσης υψηλής συγγένειας, η τελευταία από τις οποίες εμπλέκεται στη δέσμευσή του με το ινώδες. Το TXA καταλαμβάνοντας τις απαραίτητες θέσεις δέσμευσης εμποδίζει τη διάσπαση του ινώδους, σταθεροποιώντας έτσι τον θρόμβο και αποτρέποντας την αιμορραγία (McCormack, 2012; Cesarman-Maus & Hajjar, 2005; Nadeau et al., 2015).



Εικόνα 3. Φυσιολογική ινωδόλυση (Α): Το πλασμινογόνο ενεργοποιείται σε πλασμίνη μέσω του TPA. Το σύμπλοκο συνδέεται με το πολυμερισμένο ινώδες μέσω θέσεων δέσμευσης λυσίνης. Το ίδιο το ινώδες ενισχύει αυτή τη διαδικασία, καθώς προσδένεται τόσο στο tPA όσο και στο πλασμινογόνο, διευκολύνοντας τον σχηματισμό πλασμίνης τοπικά στον θρόμβο. Η πλασμίνη που παράγεται εκτός του ινώδους απενεργοποιείται γρήγορα από τον φυσικό της αναστολέα, την α2-αντιπλασμίνη. Αντίθετα, όταν η πλασμίνη σχηματίζεται πάνω στην επιφάνεια του ινώδους, προστατεύεται σε μεγάλο βαθμό από αυτή την αναστολή, επιτρέποντας την αποτελεσματική διάσπαση του θρόμβου.

Αναστολή της ινωδόλυσης (Β): Το EACA και το TXA παρεμβαίνουν στην ινωδολυτική διαδικασία δεσμευόμενα ανταγωνιστικά στις θέσεις λυσίνης του πλασμινογόνου. Με αυτόν τον τρόπο εμποδίζουν τη σύνδεση του συμπλόκου tPA–πλασμινογόνου–πλασμίνης με το ινώδες. Η παρεμπόδιση αυτής της πρόσδεσης μειώνει τον τοπικό σχηματισμό πλασμίνης και συνεπώς αναστέλλει τη διάσπαση του ινώδους, συμβάλλοντας στη σταθεροποίηση του θρόμβου.

Το από του στόματος χορηγούμενο τρανεξαμικό οξύ χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του κληρονομικού αγγειοιδήματος, της βαριάς εμμηνορροϊκής αιμορραγίας σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άλλων καταστάσεων σημαντικής αιμορραγίας που οφείλονται σε υπερινωδόλυση. (Gernstein et al., 2017). Η βιοδιαθεσιμότητα του τρανεξαμικού οξέος μετά από χορήγηση από το στόμα στον άνθρωπο είναι περίπου 30

έως 50% της δόσης που λαμβάνεται και δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις το τρανεξαμικό οξύ λειτουργεί ως μη ανταγωνιστικός αναστολέας της πλασμίνης. Στο πλαίσιο του κληρονομικού αγγειοιδήματος, η αναστολή του σχηματισμού και της δραστηριότητας της πλασμίνης μπορεί να αποτρέψει τις κρίσεις αγγειοιδήματος μειώνοντας την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C1 του συμπληρώματος που επάγεται από την πλασμίνη (McCormack, 2012; Cesarman-Maus & Hajjar, 2005; Nadeau et al., 2015).

Ο αρχικός όγκος κατανομής του TXA είναι $0.18 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ και ο όγκος κατανομής του σε σταθερή κατάσταση είναι $0.39 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$. Το TXA είναι από τα φάρμακα που διαπερνούν τον πλακούντα και οι συγκεντρώσεις στο αίμα του ομφάλιου λώρου είναι ισοδύναμες με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της μητέρας (Cesarman-Maus & Hajjar, 2005). Σε συνήθεις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, το τρανεξαμικό οξύ παρουσιάζει χαμηλό βαθμό δέσμευσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, περίπου 3%. Καθώς δεν εμφανίζει ουσιαστική σύνδεση με τη λευκωματίνη του ορού, η περιορισμένη αυτή δέσμευση αποδίδεται πιθανότατα στην αλληλεπίδρασή του με το πλασμινογόνο. (McCormack, 2012; Nadeau et al., 2015).

Μετά από μια τυπική από του στόματος χορηγούμενη δόση τρανεξαμικού οξέος περίπου το 1% της δόσης αποβάλλεται απεκκρίνεται ως δικαρβοξυλικό οξύ και περίπου το 0.5% ως ακετυλιωμένος μεταβολίτης. Η κύρια οδός απομάκρυνσης του φαρμάκου είναι η νεφρική απέκκριση, καθώς περισσότερο από το 95% της χορηγούμενης ποσότητας απεκκρίνεται στα ούρα σε αμετάβλητη μορφή. (McCormack, 2012; Nadeau et al., 2015). Ο ρυθμός απέκκρισης εξαρτάται από την οδό χορήγησης. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση περίπου το 90% του φαρμάκου απεκκρίνεται εντός 24 ωρών με σημαντικό ποσοστό να αποβάλλεται ήδη από τις πρώτες ώρες (περίπου 3 ώρες). Ο χρόνος ημιζώης είναι περίπου 2 ώρες ενώ ο ρυθμός κάθαρσης από το πλάσμα είναι $110\text{-}116 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ (Gernstein et al., 2017).

Η τοπική χορήγηση του τρανεξαμικού οξέος απευθείας στο κεντρικό νευρικό σύστημα σε πειραματικά μοντέλα έχει συσχετιστεί με πρόκληση επιληπτικών κρίσεων. Σε κλινικό επίπεδο, το φάρμακο θεωρείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο σπασμών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ιδίως όταν χορηγείται σε μέτριες έως υψηλές δόσεις (άνω των 10 mg/kg). Πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την αναστολή των υποδοχέων GABA-A και γλυκίνης, γεγονός που ενισχύει τη διεγερσιμότητα των νευρωνικών κυκλωμάτων. Επιπλέον, η αυξημένη ευαισθησία των καρδιοχειρουργικών ασθενών σε μετεγχειρητικές κρίσεις μπορεί να σχετίζεται και με εμβολικά επεισόδια που πιθανά συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του χειρουργείου (Myles et al., 2017). Δεν έχει τεκμηριωθεί αντίστοιχη αύξηση του κινδύνου σε άλλες κατηγορίες επεμβάσεων. Παρ' όλα αυτά,

συνιστάται η αποφυγή χορήγησης του φαρμάκου σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών. (Kozek-Langenecker et al., 2017).

Υπάρχει θεωρητική βάση ότι το τρανεξαμικό οξύ μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό θρόμβων, κάτι που υποστηρίζεται από *in vivo* μελέτες σε πειραματόζωα, οι οποίες έχουν δείξει δόσοεξαρτώμενη αύξηση της θρομβογένεσης και του κινδύνου θρομβοεμβολικών συμβαμάτων (Ng et al., 2015). Ωστόσο, πολλαπλές μετα-ανασυνοψίσεις δεν έχουν καταδείξει αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, πνευμονικής εμβολής ή εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Levy et al., 2018; Kozek-Langenecker et al., 2017). Συνεπώς, η οξεία φλεβική θρομβοεμβολή θεωρείται απόλυτη αντένδειξη για τη χρήση του φαρμάκου, ενώ σε ασθενείς με ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης απαιτείται εξατομικευμένη εκτίμηση κινδύνου–οφέλους για VTE (Πίνακας 1) (Kozek-Langenecker et al., 2017).

Πίνακας 1. Παρενέργειες μετά από χορήγηση τρανεξαμικού οξέος.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΧΑ		
Γαστρεντερικό	Διάρροια, έμετος, ναυτία	Συνήθεις
ΚΝΣ	Επιληπτικές κρίσεις	Άγνωστο, σχετίζεται με υψηλές δόσεις
Καρδιαγγειακό	Υπόταση, εν τω βάθει ΦΘ	Άγνωστο
Ανοσοποιητικό	Υπερευαισθησία	Άγνωστο
Οφθαλμοί	Οπτικές διαταραχές	Άγνωστο
Δέρμα	Δερματίτιδα	Ασύνηθες

3.2 ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΡΑΝΕΞΑΜΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Το ΤΧΑ συμβάλλει στη μείωση της απώλειας αίματος τόσο σε ασθενείς με φυσιολογική ινωδολυτική δραστηριότητα όσο και σε περιπτώσεις υπερिनωδόλυσσης (Kozek-Langenecker et al., 2017). Υπερινωδόλυση μπορεί να συμβεί μετά από χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ιστική βλάβη ή έκθεση σε εξωσωματική κυκλοφορία όπου η φυσική ικανότητα του οργανισμού να ρυθμίζει την τοπική ινωδόλυση δεν επαρκεί για αντιρρόπηση και η ινωδόλυση μεταπίπτει σε συστηματική, οδηγώντας σε διαταραχές πήκτικότητας. Κατά τη διαδικασία σχηματισμού θρόμβου, το ινωδογόνο καταναλώνεται ταχέως, ενώ η έγκαιρη χορήγηση του **τρανεξαμικού οξέος** συμβάλλει στη διατήρηση των αποθεμάτων του κατά τη διάρκεια αιμορραγικών επεισοδίων. Συνεπώς, σε κλινικό επίπεδο, η έμφαση θα πρέπει να δίνεται στην

πρόληψη της διαταραχής της αιμόστασης, αντί της εκ των υστέρων θεραπευτικής αντιμετώπισης, καθώς και στην όσο το δυνατόν νωρίτερη χορήγηση του φαρμάκου.

Αναλύσεις κόστους/οφέλους για την πρόληψη της αιμορραγίας κατά τη διάρκεια μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων σε ένα ευρύ φάσμα χειρουργικών επεμβάσεων, καταδεικνύουν μείωση όσο αφορά τη μέση περιεγχειρητική απώλεια αίματος και την επακόλουθη μετάγγιση κατά 34% και 39% αντίστοιχα (Henry et al., 2011).

3.2.1 Τραύμα

Το τραύμα αποτελεί σημαντική αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως, ενώ η αιμορραγία ευθύνεται για περίπου το ένα τρίτο των ενδονοσοκομειακών θανάτων που σχετίζονται με τραυματισμό. Διαταραχές της πρώιμης αιμόστασης, συμπεριλαμβανομένης της υπερिनωδύλωσης, παρατηρούνται συχνά σε πολυτραυματίες και συμβάλλουν ουσιαστικά στην αυξημένη θνητότητα. Σε μεγάλη κλινική μελέτη, η ενδοφλέβια χορήγηση 1g τρανεξαμικού οξέος σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, συσχετίστηκε με μείωση κατά 15% του κινδύνου θανάτου από αιμορραγία, χωρίς αύξηση ανεπιθύμητων ενεργειών (Williams-Johnson et al., 2010). Ωστόσο, το θεραπευτικό όφελος μειώνεται κατά 10% για κάθε καθυστέρηση 15 λεπτών μετά την πρώτη ώρα από την έναρξη της αιμορραγίας. Για τον λόγο αυτό η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να γίνεται το ταχύτερο δυνατόν και σίγουρα εντός 3 ωρών από το τραύμα. Μετά το χρονικό αυτό όριο η χορήγηση δεν συνιστάται εκτός εάν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις υπερινωδύλωσης στις εργαστηριακές εξετάσεις (Gayet-Ageron et al., 2018).

3.2.2 Γυναικολογικές επεμβάσεις

Η αιμορραγία μετά τον τοκετό αποτελεί την κυριότερη αιτία μητρικής θνησιμότητας παγκοσμίως. Εντός της πρώτης ώρας μετά τον τοκετό παρατηρείται διπλασιασμός της συγκέντρωσης του πλασμινογόνου, γεγονός που οδηγεί σε ενίσχυση της ινωδολυτικής δραστηριότητας. Παρότι δεν καταγράφηκε σημαντική μείωση στον όγκο απώλειας αίματος ή στις ανάγκες μετάγγισης, η μελέτη WOMAN έδειξε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση του τρανεξαμικού οξέος, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, μειώνει κατά περίπου το ένα τρίτο τον κίνδυνο θανάτου από αιμορραγία, χωρίς αύξηση ανεπιθύμητων ενεργειών για τη μητέρα ή το νεογνό (WOMAN Trial Collaborators et al., 2017). Ως εκ τούτου, συνιστάται η χορήγηση 1 g ενδοφλεβίως σε εφάπαξ δόση το συντομότερο δυνατό μετά την έναρξη της αιμορραγίας (ή αμέσως μετά τον τοκετό), ενώ μπορεί να χορηγηθεί δεύτερη δόση 1 g εάν η αιμορραγία επιμένει μετά από 30 λεπτά. Η χορήγηση δεν συνιστάται πέραν των 3 ωρών από τον τοκετό, λόγω απουσίας αποδεδειγμένου θεραπευτικού οφέλους.

3.2.3 Ορθοπαιδικές επεμβάσεις

Η αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος, καθώς και η χρήση ισχαιμικής περιδέσης, μπορεί να ενεργοποιήσουν μηχανισμούς ινωδόλυσης, ενώ η μετεγχειρητική αιμορραγία αποτελεί συχνή επιπλοκή μετά από επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε τέτοιου είδους επεμβάσεις είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας και παρουσιάζουν πολλαπλές συννοσηρότητες, όπως αναιμία και ισχαιμική καρδιοπάθεια, γεγονός που αυξάνει την ευπάθειά τους σε αιμορραγικά συμβάματα και τη σχετιζόμενη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η χρήση του ΤΧΑ έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά την απώλεια αίματος σε ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος. Η ενδοφλέβια χορήγηση φαίνεται να προσφέρει το μεγαλύτερο όφελος· ωστόσο, και οι από του στόματος καθώς και οι τοπικές ή συνδυασμένες μορφές υπερτερούν έναντι του εικονικού φαρμάκου (Fillingham et al., 2018). Επιπλέον, το τρανεξαμικό οξύ παρουσιάζει καλή ενδοαρθρική διείσδυση και η χρήση του έχει ήδη ενταχθεί σε πρωτόκολλα ταχείας αποκατάστασης σε πολλές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος. Η ευρύτερη εφαρμογή του σε όλους τους τύπους μείζονος αρθροπλαστικής αναμένεται να επεκταθεί στο μέλλον (Earnshaw & Poole, 2019).

3.2.4 Ενδοκρανιακή αιμορραγία

Σε περιπτώσεις αυτόματης ενδοκρανιακής αιμορραγίας, η χορήγηση του τρανεξαμικού οξέος φαίνεται ότι μπορεί να περιορίσει την επέκταση του αιματώματος και να μειώσει τη θνησιμότητα εντός των πρώτων 7 ημερών, χωρίς αύξηση του κινδύνου επιληπτικών κρίσεων ή άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί σημαντική βελτίωση στη λειτουργική νευρολογική έκβαση ούτε στη θνησιμότητα στις 90 ημέρες (Sprigg et al., 2018). Για τον λόγο αυτό, η χρήση του δεν συνιστάται επί του παρόντος στην καθημερινή κλινική πρακτική, ενώ αναμένονται τα αποτελέσματα της συνεχιζόμενης μελέτης STOP-AUST σχετικά με την αποτελεσματικότητά του.

3.2.5 Επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης

Τα διαθέσιμα δεδομένα στη χειρουργική της σπονδυλικής στήλης προέρχονται κυρίως από μικρές μελέτες, οι οποίες υποδεικνύουν μια ήπια μείωση της απώλειας αίματος και των αναγκών μετάγγισης μετά από χορήγηση του τρανεξαμικού οξέος, χωρίς όμως να έχουν καταδειχθεί στατιστικά σημαντικές διαφορές. Παρότι δεν έχουν αναφερθεί δυσμενείς εκβάσεις και λαμβάνοντας υπόψη τα αυξανόμενα στοιχεία υπέρ της χρήσης του σε άλλες χειρουργικές ειδικότητες, η χορήγησή του συνιστάται σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης με

αυξημένο κίνδυνο σημαντικής αιμορραγίας ή όταν προβλέπεται εκτεταμένη σπονδυλοδεσία που περιλαμβάνει τρία ή περισσότερα επίπεδα (Colomina et al., 2018).

3.2.6 Άλλες χρήσεις τρανεξαμικού οξέος

Το TXA έχει εισαχθεί προληπτικά σε ένα ευρύ φάσμα άλλων καταστάσεων και χειρουργικών πράξεων , όπως σε ασθενείς με αιμορροφιλία που υποβάλλονται σε οποιαδήποτε επέμβαση, στο κληρονομικό αγγειοσίδημα καθώς και σε επεμβάσεις προστατεκτομής. Γενικότερα, συνιστάται η χρήση του σε κάθε μείζονα χειρουργική επέμβαση όπου αναμένεται απώλεια αίματος άνω των 500 mL ή μεγαλύτερη του 10% του κυκλοφορούντος όγκου αίματος, εκτός εάν υπάρχουν αντενδείξεις. Επιπλέον, το φάρμακο προτείνεται και για την αντιμετώπιση σοβαρών αιμορραγιών, όπως η αιμόπτυση και η γαστρεντερική αιμορραγία (Ng et al., 2015; Kozek-Langenecker et al., 2017). Επί του παρόντος μια μεγάλη πολυκεντρική κλινική δοκιμή (HeLiX) διερευνά την επίδραση του TXA στην περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ηπατεκτομή (Clinical trials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02261415>, 2025).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΑΠΟΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΧΑ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συστηματική χορήγηση ηπαρίνης, η εφαρμογή αντιπηκτικής αγωγής και η υποθερμία κατά την καρδιοχειρουργική επέμβαση επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τους μηχανισμούς της αιμόστασης και της ινωδόλυσης, οδηγώντας σε αυξημένη αιμορραγική προδιάθεση και, κατ' επέκταση, σε μεγαλύτερη ανάγκη για αλλογενείς μεταγγίσεις [Görlinger et al., 2013]. Η απώλεια αίματος και οι απαιτήσεις για μετάγγιση αποτελούν βασικούς δείκτες ποιότητας στην καρδιοχειρουργική αναισθησία [Shander & Goodnough, 2010].

Το ΤΧΑ, ως συνθετικό παράγωγο της λυσίνης, δρα μέσω σύνδεσης με το πλασμινογόνο, αναστέλλοντας την ενεργοποίησή του σε πλασμίνη από τον ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου και περιορίζοντας έτσι τη διαδικασία της ινωδόλυσης [Ng et al., 2015]. Αναγνωρισμένο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως σημαντικός φαρμακολογικός παράγοντας, αποτελεί σήμερα τον πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο αντινωδολυτικό παράγοντα για την πρόληψη και τον περιορισμό της περιεχειρητικής αιμορραγίας [Vogel et al., 2017].

Παρά το γεγονός ότι πολυάριθμες μελέτες και συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά του στη μείωση της αιμορραγίας και των αναγκών για αλλογενή μετάγγιση σε διάφορα χειρουργικά πεδία, εξακολουθούν να υφίστανται αβεβαιότητες και αντικρουόμενες απόψεις όσον αφορά το ιδανικό ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα, καθώς και ζητήματα που σχετίζονται με την ασφάλεια της χρήσης του [Colomina et al., 2022; Guo et al., 2019; Zufferey et al., 2021; Faraoni & Levy, 2021; Taam et al., 2020; Hodgson et al., 2015].

4.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν δημοσιευμένες κλινικές μελέτες που ανέφεραν ενδοφλέβια χορήγηση ΤΧΑ σε σύγκριση με τον έλεγχο (εικονικό φάρμακο/ή καμία παρέμβαση) ή άλλες δόσεις ΤΧΑ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι μελέτες είχαν τυφλό σχεδιασμό, για ελαχιστοποίηση συστηματικής μεροληψίας και διασφάλιση αξιοπιστίας αποτελεσμάτων.

Μελέτες που δημοσιεύθηκαν ως αφηγηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυσεις, γνώμες εμπειρογνομόνων, και μελέτες σε ζώα ή κύτταρα εξαιρέθηκαν από την ανασκόπηση. Για την αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας των συμπεριλαμβανόμενων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών χρησιμοποιήθηκε το Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Higgins et al., 2011] ενώ για τις μη τυχαιοποιημένες μελέτες χρησιμοποιήθηκε η Κλίμακα Newcastle-Ottawa [Stang, 2010].

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της ανασκόπησης ήταν ο συνολικός όγκος μετεγχειρητικής απώλειας αίματος καθώς και η σύνθετη επίπτωση θνησιμότητας και νοσηρότητας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αξιολογήθηκαν η μετεγχειρητική απώλεια αίματος εντός 8 και 24 ωρών, η συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής μαζικής αιμορραγίας, η ανάγκη για επανεπέμβαση λόγω αιμορραγίας καθώς και οι απαιτήσεις για μετάγγιση αλλογενών προϊόντων αίματος, συμπεριλαμβανομένων των συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC), του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) και των αιμοπεταλίων (PC). Επιπλέον, οι ασθενείς εξετάστηκαν μετεγχειρητικά ως προς τη διάρκεια μηχανικού αερισμού, τη διάρκεια νοσηλείας (LOS) στη μονάδα εντατικής θεραπείας και στο νοσοκομείο καθώς και ως προς τη σύνθετη επίπτωση θνησιμότητας και νοσηρότητας κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης. Τέλος, αναλύθηκαν παράμετροι πήξης (π.χ. διεγχειρητικές δόσεις ηπαρίνης και πρωταμίνης, μετεγχειρητικές δοκιμασίες πήξης, αριθμός και λειτουργικότητα αιμοπεταλίων), φλεγμονώδεις δείκτες [π.χ. αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), ιντερλευκίνες (ILs)] και βιοδείκτες βλάβης ζωτικών οργάνων [π.χ. καρδιακή τροπονίνη (cTn), κρεατινίνη]. Τα εύρη δόσεων TXA ορίστηκαν ως εξής [Dowd et al., 2002; Sigaut et al., 2014]:

1. «Χαμηλή Δόση» = [Δόση Bolus (0-10) mg/kg και δόση συντήρησης (0-10) mg/kg/ώρες].
2. «Μεσαία Δόση» = [Δόση Bolus (10-20) mg/kg και δόση συντήρησης (10-15) mg/kg/ώρες].
3. «Υψηλή Δόση» = [Δόση Bolus (20-30) mg/kg και δόση συντήρησης (15-20) mg/kg/ώρες].

4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Τα χαρακτηριστικά των μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Δεκαοκτώ μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) και 5 ήταν μελέτες παρατήρησης. Δέκα μελέτες περιελάμβαναν μόνο ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονταν σε αορτοστεφανιαία

παράκαμψη(CABG) (6 με μηχανή καρδιοπνευμονικής παράκαμψης [Zhang et al., 2018; Wang et al., 2017; Shi et al., 2013a; Shi et al., 2013b; Shi et al., 2013c; Shi et al., 2013d], 3 χωρίς μηχανή καρδιοπνευμονικής παράκαμψης [Wang et al., 2012; Wang et al., 2011; Li et al., 2011] και 1 μεικτή [Wang et al., 2022]). Επτά μελέτες [Tian et al., 2020; Lv et al., 2020; Lv et al., 2019a; Lv et al., 2019b; Lv et al., 2019c; Zhou et al., 2018; Du et al., 2013] περιελάμβαναν ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονταν σε χειρουργική επέμβαση βαλβίδας με ή χωρίς CABG και 2[Zhang et al., 2020; Liu et al., 2021] περιελάμβαναν ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονταν σε μικτούς τύπους επεμβάσεων.

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των μελετών.

Μελέτη	Σχεδιασμός	χ/ο	αντιαιμοπεταλιακά	δείγμα	TXA	Ομάδα ελέγχου
Zhang et al., 2020	RCT (DB)	Primary, elective, on-pump CABG, VS, CHD-R	NR	284	TXA [χαμηλή δόση] (n = 143) 15 mg/kg iv. μετά από AI, 15 mg/kg iv. μετά από protamine	Φυσιολογικός ορός (n = 141)
Tian et al., 2020	RCT (DB)	(Adults) Primary, elective on-pump CABG, VR	Διακοπή $\geq 7d$	139	TXA [χαμηλή δόση] (n = 46): 10 mg/kg iv μετά από AI, εν συνεχεία 10 mg/kg/h iv. έως EOP; TXA [μεσαία δόση] (n = 46): 20 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 15 mg/kg/h iv. έως EOP	Φυσιολογικός ορός (n = 47)
Lv et al., 2020	RCT (DB)	Primary, elective on-pump CABG, VS	Διακοπή $\geq 7d$	40	TXA [μεσαία δόση] (n = 20): 20 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 15 mg/kg/h έως EOP	Φυσιολογικός ορός (n = 20)
Lv et al., 2019a	RCT (DB)	(Adults) Primary, elective on-pump VR	Διακοπή $\geq 7d$	126	TXA [χαμηλή δόση] (n = 31): 10 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 10 mg/kg/h iv. έως EOP; TXA [μεσαία δόση] (n = 31): 20 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 15 mg/kg/h iv. έως EOP; TXA [υψηλή δόση] (n = 33): 30 mg/kg iv. Μετά από AI, εν συνεχεία 20 mg/kg/h iv. έως EOP	Φυσιολογικός ορός (n = 31)
Lv et al., 2019b	RCT (DB)	Primary, elective, on-pump CABG, VS	Διακοπή $\geq 7d$	101	TXA [χαμηλή δόση] (n = 48): 10 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 10 mg/kg/h έως EOP	Φυσιολογικός ορός (n = 53)
Lv et al., 2019c	RCT (DB)	Primary, elective on-pump CABG, VS	Διακοπή $\geq 7d$	101	TXA [χαμηλή δόση] (n = 51): 10 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 10 mg/kg/h έως EOP	Φυσιολογικός ορός (n = 50)
Zhang et al., 2018	RCT (DB)	Primary, elective on-pump CABG	Διακοπή $\geq 7d$	202	TXA [Low-dose] (n = 100): 10 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 10 mg/kg/h έως EOP	Φυσιολογικός ορός (n = 102)
Zhou et al., 2018	RCT (DB)	Primary, elective on-pump CABG, VS	Διακοπή $\geq 7d$	150	TXA [χαμηλή δόση] (n = 50): 10 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 10 mg/kg/h iv. έως EOP; TXA [μεσαία δόση] (n = 50): 20 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 15 mg/kg/h iv. έως EOP; TXA [υψηλή δόση] (n = 50): 30 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 20 mg/kg/h iv. έως EOP	Χωρίς ομάδα ελέγχου
Wang et al., 2017	RCT (DB)	Primary, elective, on-pump CABG	Χωρίς έκθεση, διακοπή $\geq 7d$	211	TXA [χαμηλή δόση] (n = 105): 10 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 10 mg/kg/h έως EOP	Φυσιολογικός ορός (n = 106)
Shi et al., 2013a	RCT (DB)	Primary, elective on-pump CABG	DAPT διακοπή $< 7d$	110	TXA [χαμηλή δόση] (n = 55): 10 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 10 mg/kg/h iv. έως EOP	Φυσιολογικός ορός (n = 55)
Shi et al., 2013b	RCT (DB)	Primary, on-pump CABG	DAPT διακοπή $< 7d$	117	TXA [χαμηλή δόση] (n = 58): 15 mg/kg iv. πριν από SI, 15 mg/kg iv. μετά από protamine	Φυσιολογικός ορός (n = 59)
Shi et al., 2013c	RCT (SB)	On-pump CABG	CLO Διακοπή $< 7/ \geq 7d$	120	TXA [χαμηλή δόση] (n = 60): 10 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 10 mg/kg/h έως EOP	Φυσιολογικός ορός (n = 60), Κλοπιδογρέλη (n = 60)
Shi et al., 2013d	RCT (DB)	Primary, elective/emergency on-pump CABG	CLO διακοπή $\leq 7d$; CLO διακοπή $> 7d$; No CLO	552	CLO exposure (n = 60) TXA [χαμηλή δόση] (n = 274): 10 mg/kg iv μετά από AI, εν συνεχεία 10 mg/kg/h έως EOP; CLO Discon. $\leq 7 d$ (n = 63); CLO Discon. $> 7 d$ (n = 105); No CLO exposure (n = 106)	Φυσιολογικός ορός (n = 278); CLO διακοπή. $\leq 7 d$ (n = 65); CLO διακοπή. $> 7 d$ (n = 106); No CLO (n = 107)
Du et al., 2013	RCT (DB)	βαλβίδα	Χωρίς έκθεση	150	TXA [χαμηλή δόση] (n = 49): 10 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 2 mg/kg/h iv. έως EOP; TXA [μεσαία δόση] (n = 51): 15 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 8 mg/kg/h iv. έως EOP; TXA [υψηλή δόση] (n = 50): 30 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 16 mg/kg/h iv. έως EOP	Χωρίς ομάδα ελέγχου

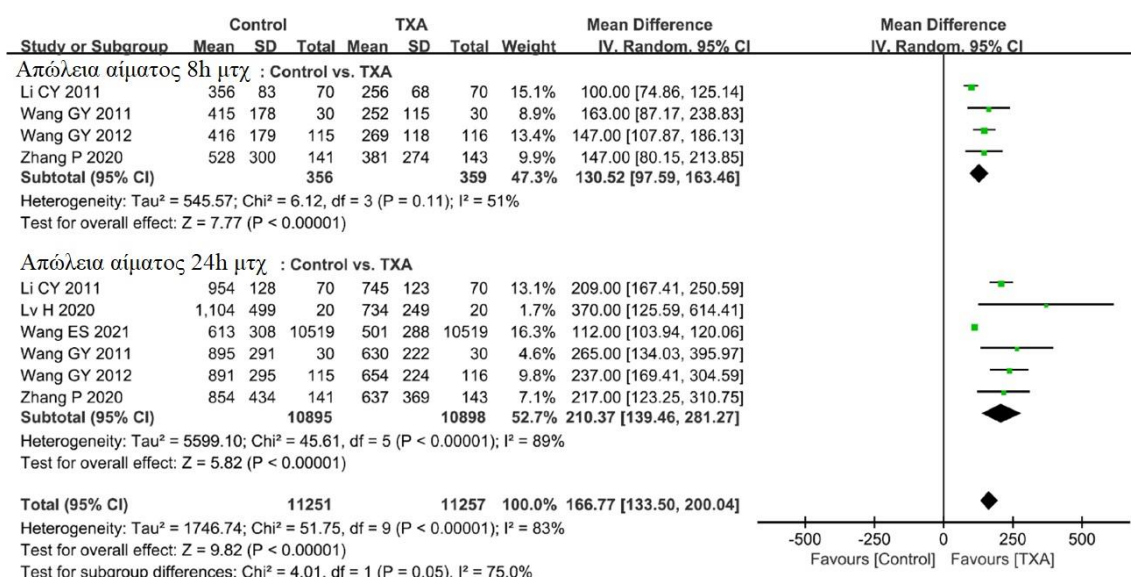
Πίνακας 2. (Συνέχεια).

Μελέτη	Σχεδιασμός	χ/ο	αντιαιμοπεταλιακά	δείγμα	TXA	Ομάδα ελέγχου
Wang et al., 2012	RCT (DB)	Primary, elective/emergency off-pump CABG	Διακοπή $\geq 5d$	231	TXA [Χαμηλή δόση] (n = 116) 1 g iv. προ SI, εν συνεχεία 400 mg/h έως EOP	Φυσιολογικός ορός (n = 115)
Wang et al., 2011	RCT (DB)	Primary, elective off-pump CABG	Διακοπή $\geq 7d$	60	TXA [Χαμηλή δόση] (n = 30) 1 g iv. μετά από AI, εν συνεχεία 400 mg/h έως EOP	Φυσιολογικός ορός (n = 30)
Li et al., 2011	RCT (SB)	Off-pump CABG	NR	140	TXA [Χαμηλή δόση] (n = 70): 2 mg/kg iv. μετά από AI, εν συνεχεία 28mg/kg iv. έως EOP	Φυσιολογικός ορός (n = 70)
Yue et al., 2005	RCT(DB)	ASD-, VSD-R (pediatrics)	NR	30	TXA [Χαμηλή δόση] (n = 15): 10 mg/kg iv. πριν από CPB, 10 mg/kg iv. κατά την CPB	Φυσιολογικός ορός (n = 15)
Wang et al., 2021	αναδρομική	Primary on/off-pump CABG	NR	21.038	TXA [Χαμηλή, μεσαία δόση] (n = 8645): TXA dose < 50 mg/kg iv.; TXA [Υψηλή δόση] (n = 8645): TXA dose ≥ 50 mg/kg iv.	BLK (n = 10,519): Χωρίς αντινωδολυτικά
Liu et al., 2021	αναδρομική	Primary on-pump CS	NR	237	TXA [χαμηλή δόση] (n = 80): Εφάπαξ: (0-10) mg/kg iv., συντήρηση: (0-10) mg/kg/h iv.; TXA [Μεσαία δόση] (n = 78): Εφάπαξ: (10-20) mg/kg iv., συντήρηση: (10-15) mg/kg/h iv.; TXA [Υψηλή δόση] (n = 79): Εφάπαξ: (20-30) mg/kg iv., συντήρηση: (15-20) mg/kg/h iv.	Χωρίς ομάδα ελέγχου
Zhang et al., 2019a	αναδρομική	Primary ASD-, VSD-, TOF-R (pediatrics)	NR	2026	TXA [Μεσαία δόση] (n = 970): 15 mg/kg/h iv. μετά από AI έως και πέρας CPB	BLK (n = 1056): Χωρίς αντινωδολυτικά
Zhang et al., 2018a	αναδρομική	TOF-R (pediatrics)	NR	328	[Υψηλή δόση] (n = 190): 50-80 mg/kg/h iv. μετά από AI έως και πέρας CPB	BLK (n = 138): Χωρίς αντινωδολυτικά
Zhang et al., 2018b	αναδρομική	VSD-R (pediatrics)	NR	1236	[Υψηλή δόση] (n = 5880): 50-80 mg/kg/h iv. μετά από AI	BLK (n = 648): Χωρίς αντινωδολυτικά

AI = εισαγωγή στην αναισθησία; ASD = μεσοκοιλιακή επικοινωνία; BLK = κενό/μη διαθέσιμο; CABG = αορτοστεφανιαία παράκαμψη; CHD = συγγενείς καρδιοπάθειες; CLO = κλοπιδογρέλη; CPB = καρδιοπνευμονική παράκαμψη (εξωσωματική κυκλοφορία); CS = καρδιοχειρουργική επέμβαση; DAPT = διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή; DB = διπλά τυφλή (μελέτη); Discon. = διακοπή; EOP = τέλος της επέμβασης; iv = ενδοφλεβίως; N = μέγεθος δείγματος; NR = δεν αναφέρεται; PSM = αντιστοίχιση βάσει βαθμολογίας προδιάθεσης (propensity score matching); R = αποκατάσταση / διόρθωση; RCT = τυχαioποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή; SB = μονά τυφλή (μελέτη); SI = τομή δέρματος; TB = τριπλά τυφλή (μελέτη); TOF = τετραλογία Fallot; TXA = τρανεξαμικό οξύ; VR = επιδιόρθωση βαλβίδας; VS = χειρουργική επέμβαση βαλβίδας; VSD = μεσοκοιλιακή επικοινωνία.

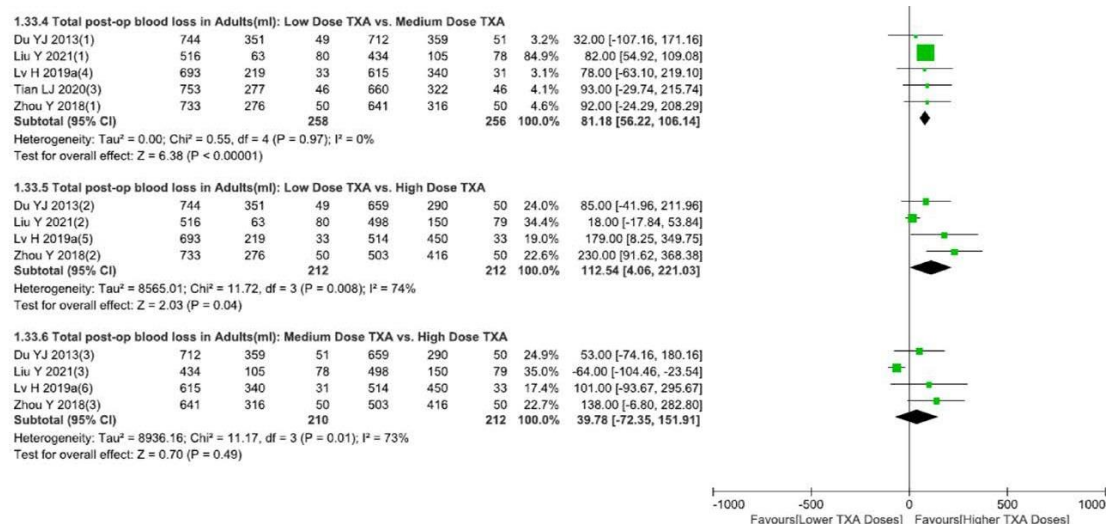
Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, 11 από τις 23 μελέτες [Tian et al., 2020, Lv et al., 2020, Lv et al., 2019a, Lv et al., 2019b, Lv et al., 2019c, Zhang et al., 2018, Zhou et al., 2018, Wang et al., 2017, Du et al., 2013, Wang et al., 2012, Wang et al., 2011] συμπεριέλαβαν μόνο ασθενείς που δεν έλαβαν ποτέ ή διέκοψαν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και/ή κλοπιδογρέλη) προεγχειρητικά, 2 μελέτες [Shi et al., 2013a, Shi et al., 2013b] διερεύνουν τις επιδράσεις του TXA σε ασθενείς με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) υπό αντλία που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) εντός 7 ημερών προεγχειρητικά, 2 μελέτες [Shi et al., 2013c; Shi et al., 2013d] εξέτασαν την αλληλεπίδραση του TXA και της κλοπιδογρέλης διαστρωματώνοντας τους ασθενείς με αορτοστεφανιαία παράκαμψη υπό αντλία σε 3 επίπεδα (λήψη κλοπιδογρέλης ≤ 7 ημέρες, διακοπή κλοπιδογρέλης > 7 ημέρες και καμία έκθεση), ενώ οι άλλες μελέτες [Zhang et al., 2020; Li et al., 2011; Yue et al., 2005; Wang et al., 2021; Liu et al., 2021; Zhang et al., 2019a; Zhang et al., 2018a; Zhang et al., 2018b] δεν παρείχαν πληροφορίες για την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Οι μελέτες περιελάμβαναν συνολικά 27.729 ασθενείς, εκ των οποίων οι 14.136 κατανεμήθηκαν στην ομάδα TXA και οι υπόλοιποι 13.593 στην ομάδα ελέγχου (εικονικό φάρμακο). Τα δοσολογικά σχήματα TXA διέφεραν μεταξύ των 23 μελετών.

Τέσσερις μελέτες [Zhang et al., 2020; Wang et al., 2012; Wang et al., 2011; Li et al., 2011] (715 ασθενείς) και 6 μελέτες [Zhang et al., 2020; Lv et al., 2020; Wang et al., 2012; Wang et al., 2011; Li et al., 2011; Wang et al., 2021] (21.793 ασθενείς) εξέτασαν την επίδραση του TXA έναντι της ομάδας ελέγχου σε ενήλικες στη μείωση της απώλειας αίματος εντός 8 ωρών και 24 ωρών μετεγχειρητικά αντίστοιχα. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι το TXA, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, μείωσε σημαντικά την απώλεια αίματος τόσο εντός 8 ωρών όσο και εντός 24 ωρών μετεγχειρητικά (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Επίδραση του TXA έναντι της ομάδας ελέγχου στην απώλεια αίματος 8 και 24h μετεγχειρητικά.

Επιπλέον, 5 μελέτες [Tian et al., 2020; Lv et al., 2019a; Zhou et al., 2018; Du et al., 2013; Liu et al., 2021] (514 ασθενείς), 4 μελέτες [Lv et al., 2019a; Zhou et al., 2018; Du et al., 2013; Liu et al., 2021] (424 ασθενείς) και 4 μελέτες [Lv et al., 2019a; Zhou et al., 2018; Du et al., 2013; Liu et al., 2021] (424 ασθενείς) διερεύνησαν αντίστοιχα την επίδραση του TXA (χαμηλή έναντι μεσαίας, χαμηλής έναντι υψηλής, μέτριας έναντι υψηλής) στον συνολικό όγκο της μετεγχειρητικής αιμορραγίας σε ενήλικες. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι, τόσο η μεσαία όσο και η υψηλή δόση TXA είναι πιο αποτελεσματικές από τη χαμηλή δόση TXA στη μείωση της συνολικής απώλειας αίματος ($p = < ,05$). Ωστόσο, ο συνολικός μετεγχειρητικός όγκος αιμορραγίας της μεσαίας και υψηλής δόσης TXA ήταν συγκρίσιμος ($P > ,05$).



Εικόνα 5. Συγκριτική επίδραση των δοσολογιών TXA στην συνολική απώλεια αίματος μετεγχειρητικά.

Επιπρόσθετα η χορήγηση TXA συσχετίστηκε με σημαντική μείωση τόσο της συχνότητας των μετεγχειρητικών μεταγγίσεων όσο και του όγκου αλλογενών RBC και FFP χωρίς ενδείξεις δοσοεξαρτώμενης σχέσης ($p>0.05$).

Δεν υπήρχε διαφορά στη μετεγχειρητική διάρκεια μηχανικού αερισμού ή παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Ωστόσο διαπιστώθηκε βελτίωση στη διάρκεια μετεγχειρητικής παραμονής στο νοσοκομείο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου σε ενήλικες ασθενείς ($p<0.05$) [Zhang et al., 2020; Lv et al., 2019b; Lv et al., 2019c; Zhang et al., 2018; Wang et al., 2017; Shi et al., 2013a; Shi et al., 2013b; Shi et al., 2013c; Wang et al., 2012; Wang et al., 2011].

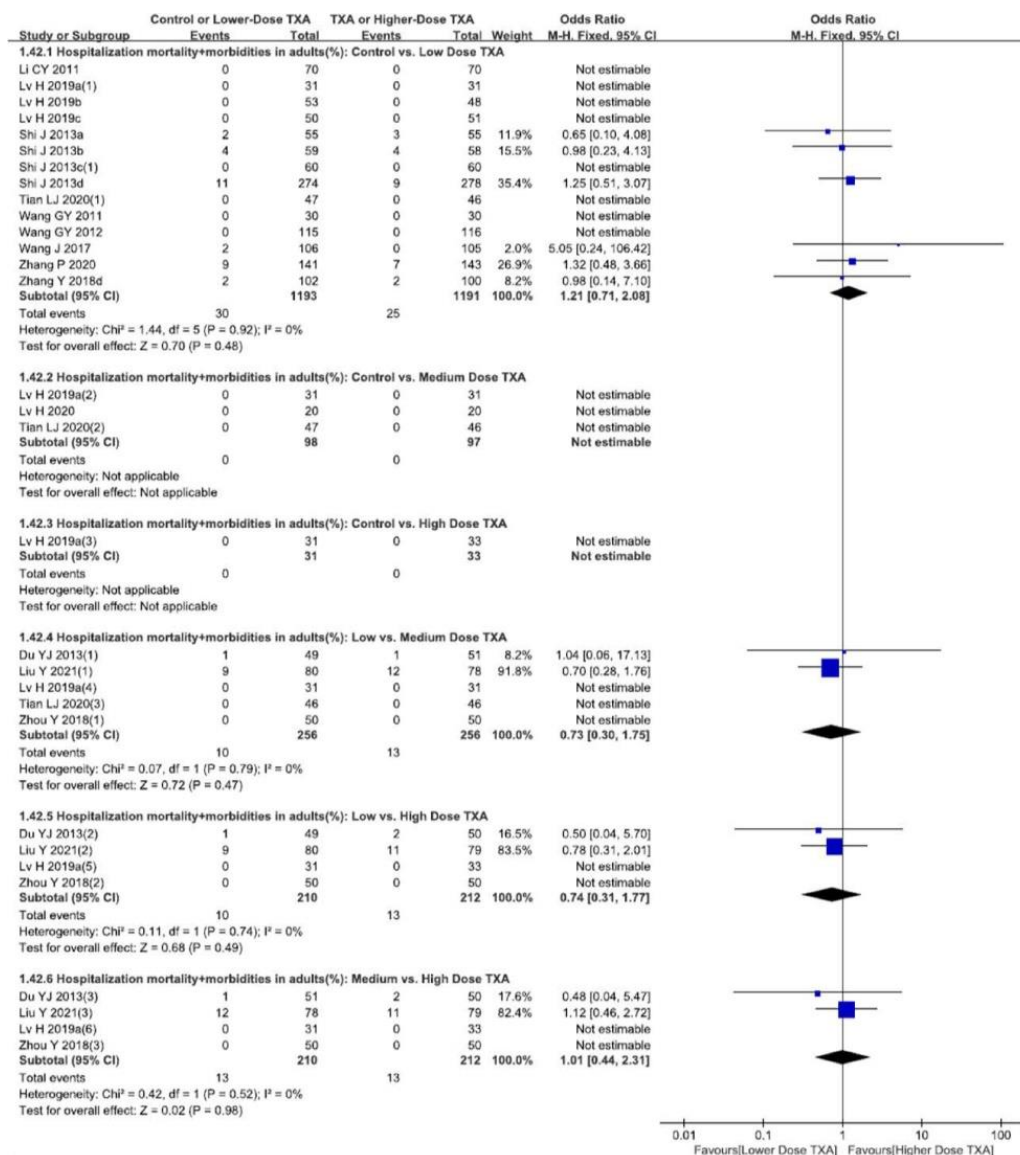
Όσον αφορά τις επιδράσεις της χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης TXA σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στη σύνθετη συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας κατά τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο δεν διαπιστώθηκε υπεροχή κάποιας δόσης. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι το σύνθετο ποσοστό μετεγχειρητικής θνησιμότητας και νοσηροτήτων κατά τη διάρκεια νοσηλείας ενήλικων ασθενών ήταν συγκρίσιμο μεταξύ των ομάδων χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης TXA και ελέγχου, και ότι δεν υπήρχε προφανής επίδραση δόσης του TXA (Εικόνα 6).

4 μελέτες [Zhang et al., 2020; Zhang et al., 2018; Shi et al., 2013b; Shi et al., 2013d] (1155 ασθενείς) εξέτασαν τη συχνότητα εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια νοσηλείας σε ενήλικες ασθενείς και δεν διαπιστώθηκε αύξηση του κινδύνου μετεγχειρητικών κρίσεων κατά τη διάρκεια νοσηλείας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p>0.05$). Επιπρόσθετα η συχνότητα κρίσεων μεταξύ των ομάδων χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης TXA ήταν συγκρίσιμη ($p >0.05$).

Η χορήγηση TXA δεν συσχετίστηκε με αυξημένη σύνθετη συχνότητα θνησιμότητας και νοσηροτήτων μετεγχειρητικά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στα 1 (871 ασθενείς) [Zhou et al., 2018; Shi et al., 2013b; Shi et al., 2013d], 3 (202 ασθενείς) [Zhang et al., 2018], 5 (390 ασθενείς) [Zhang et al., 2018a; Zhang et al., 2018b], και 8 έτη (386 ασθενείς) [Zhang et al., 2018b].

012, Αναφορικά με την πήξη, το TXA δεν επηρέασε τον χρόνο προθρομβίνης (PT) και τον αριθμό αιμοπεταλίων, ωστόσο συσχετίστηκε με υψηλότερη τιμή INR μετεγχειρητικά καθώς και σημαντικά χαμηλότερο επίπεδο D-διμερών 24 ώρες μετεγχειρητικά ($p<0.05$) ιδίως στη σύγκριση της υψηλής δόσης έναντι της χαμηλής και μεσαίας δόσης ($p<0.05$). Τέλος αναφορικά με τους δείκτες φλεγμονής δεν διαπιστώθηκε επίδραση στον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων [Tian et al., 2020] (139 ασθενείς), ωστόσο διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της IL-6 (60 ασθενείς) [Wang et al., 2011] και αύξηση της ινωδονεκτίνης μετεγχειρητικά (60

ασθενείς) [Tian et al., 2020]. Μόλις μία μελέτη (140 ασθενείς) κατέδειξε ότι τα μετεγχειρητικά επίπεδα cTn I ήταν παρόμοια ($p>0.05$) μεταξύ TXA και ομάδας ελέγχου, ωστόσο το επίπεδο της κρεατινικής κινάσης-MB ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα TXA ($p<0.05$) [Li et al., 2011]. Τέλος καταδείχθηκαν συγκρίσιμα μετεγχειρητικά επίπεδα κρεατινίνης μεταξύ TXA και ομάδας ελέγχου ($p>0.05$) (231 ασθενείς) [Wang et al., 2012].



Εικόνα 6. Συγκριτική επίδραση των δοσολογιών TXA στην θνητότητα και νοσηρότητα.

4.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Το TXA συμβάλλει στον περιορισμό της αιμορραγίας μέσω ενός συνδυασμού μηχανισμών όπως η αναστολή της σύνδεσης του πλασμινογόνου με το ινώδες, η αναστολή της επαγόμενης από την πλασμίνη ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, η ενίσχυση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων μέσω αυξημένων επιπέδων ADP και αραχιδονικού οξέος, η

σταθεροποίηση του θρόμβου και η μείωση της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης [Colomina et al., 2022].

Τα δεδομένα της παρούσας ανασκόπησης δείχνουν ότι η ενδοφλέβια χορήγησή του μειώνει τη μετεγχειρητική απώλεια αίματος σε ενήλικες που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Η αιμοστατική του δράση έχει επιβεβαιωθεί σε ευρύ φάσμα επεμβάσεων, όπως η αορτοστεφανιαία παράκαμψη [Sun et al., 2020; Zhang et al., 2019b], οι επεμβάσεις στις καρδιακές βαλβίδες [Du et al., 2014] και η παιδιατρική καρδιοχειρουργική [Faraoni et al., 2012]. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με το κατά πόσο η αποτελεσματικότητά του διαφοροποιείται μεταξύ επιμέρους ομάδων ασθενών —όπως διαφορετικές ηλικιακές κατηγορίες, τύποι επέμβασης ή επίπεδα νεφρικής λειτουργίας— καθώς και ως προς τον καθορισμό των βέλτιστων δοσολογικών σχημάτων, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα. [Guo et al., 2019; Zufferey et al., 2021; Faraoni & Levy, 2021; Taam et al., 2020; Jerath et al., 2018; Hulde et al., 2020].

Παρόμοια με προηγούμενα ευρήματα η παρούσα μελέτη κατέδειξε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση TXA μείωσε σημαντικά την μετεγχειρητική ανάγκη για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων, πλάσματος και αιμοπεταλίων σε ενήλικες ασθενείς [Guo et al., 2019; Yao et al., 2020a]. Θα πρέπει ωστόσο να αναφερθεί ότι υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών ανθρώπινων φυλών όσον αφορά τον μηχανισμό της πήξης και της ινωδόλυσης [Yu et al., 2005; Kain et al., 2001; Ho et al., 2017], οπότε μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς είναι πιθανό να καταδείξουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η παρούσα μελέτη κατέδειξε επιπλέον ότι η ενδοφλέβια χορήγηση TXA δεν επηρέασε τη σύνθετη συχνότητα εμφάνισης θνησιμότητας και νοσηρότητας σε ενήλικες ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και δεν υπήρξε εμφανής επίδραση της δοσολογίας του TXA σε ενήλικες ασθενείς. Μια πρώιμη τυχαιοποιημένη μελέτη διατήρησης αίματος με χρήση αντινωδολυτικών παραγόντων ανέφερε αυξημένη θνησιμότητα 30 ημερών σε ασθενείς υψηλού καρδιοχειρουργικού κινδύνου που έλαβαν απροτινίνη (6%) σε σύγκριση με το TXA (3.9%) και το ε-αμινοκαπροϊκό οξύ (4%) [Fergusson et al., 2008]. Πιο πρόσφατα, μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, έδειξε ότι η χορήγηση υψηλής δόσης TXA ήταν μη κατώτερη σε σχέση με τη χαμηλή δόση ως προς ένα σύνθετο πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας, το οποίο περιελάμβανε θνησιμότητα 30 ημερών, επιληπτικές κρίσεις, νεφρική δυσλειτουργία και θρομβωτικά επεισόδια [Shi et al., 2022].

Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους το τρανεξαμικό οξύ επηρεάζει τη θνησιμότητα, τόσο σε καρδιοχειρουργικούς όσο και σε μη καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, δεν έχουν ακόμη πλήρως αποσαφηνιστεί. Παράλληλα, η σχέση μεταξύ δόσης και θεραπευτικής

απόκρισης εξακολουθεί να απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση μέσω αυστηρά σχεδιασμένων μελετών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι πιθανές θρομβωτικές επιπλοκές, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, φλεβική θρομβοεμβολή και νεφρική δυσλειτουργία. Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η διεγχειρητική χορήγηση TXA ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Προκαταρκτικά δεδομένα έχουν καταδείξει μια πιθανή συσχέτιση της χορήγησης TXA και ενός αυξημένου κινδύνου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ακόμη και σε ασθενείς με σχετικά χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο [Yao et al., 2020b]. Μια μονοκεντρική αναδρομική ανάλυση κατέδειξε επίσης ότι η χορήγηση TXA οδήγησε σε αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικού εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 1.4 φορές [Wang et al., 2022]. Πάντως η επίδραση της TXA στους μυοκαρδιακούς βιοδείκτες (π.χ., cTn, κρεατινική κινάση-MB) σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς παραμένει αμφιλεγόμενη [Dietrich et al., 2008; Jiménez et al., 2011; Vanek et al., 2005; van Diepen et al., 2017]. Μέχρι σήμερα, τα πειραματικά δεδομένα που αφορούν την επίδραση του τρανεξαμικού οξέος στη βλάβη επαναιμάτωσης μετά από ισχαιμία του μυοκαρδίου παραμένουν περιορισμένα. Ευρήματα από *in vivo* πειραματικό μοντέλο, στο οποίο προκλήθηκε απόφραξη και επαναιμάτωση της αριστερής πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας σε ζώα, έδειξαν ότι το TXA δεν ασκεί άμεση επίδραση στο μέγεθος του εμφράγματος του μυοκαρδίου ούτε συμβάλλει στη μείωσή του. [van Caster et al., 2018].

Η εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων σε συσχέτιση με τη χορήγηση του τρανεξαμικού οξέος έχει αναδειχθεί ως σημαντικό ζήτημα ασφάλειας κατά την τελευταία δεκαετία. [Takagi et al., 2017; Lin & Zou, 2016; Murao et al., 2021]. Στο πλαίσιο της καρδιοχειρουργικής, η εμφάνιση μετεγχειρητικών κρίσεων φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική, με προδιαθεσικούς παράγοντες που περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, το ιστορικό νευρολογικής νόσου, τη διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, τη διενέργεια επεμβάσεων ανοικτής καρδιάς, την παρατεταμένη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας, καθώς και τη χορήγηση υψηλών δόσεων TXA. [Patariaia et al., 2018; Lecker et al., 2016]. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός μέσω του οποίου το TXA ενδέχεται να ασκεί προ-σπασμωδική δράση αποδίδεται κυρίως στην άμεση επίδρασή του στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η ικανότητά του να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό επιτρέπει την αλληλεπίδρασή του με βασικούς ανασταλτικούς νευροδιαβιβαστικούς μηχανισμούς, λειτουργώντας ως ανταγωνιστής των υποδοχέων γλυκίνης και αναστέλλοντας τη GABA-εργική νευροδιαβίβαση, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη νευρωνική διεγερσιμότητα. [Kratzer et al., 2014]. Η αναφερόμενη επίπτωση των

μετεγχειρητικών επιληπτικών κρίσεων κυμαίνεται περίπου μεταξύ 0,7% και 1,1%, ωστόσο τα διαθέσιμα δεδομένα ενδέχεται να υποεκτιμούν τη συχνότητα λόγω της συχνής απουσίας επιβεβαίωσης με ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή στις προγενέστερες μελέτες. Στο πλαίσιο αυτό, τρέχουσες μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που ενσωματώνουν συστηματική παρακολούθηση με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα αναμένεται να συμβάλουν στην ακριβέστερη αποτίμηση της σχέσης μεταξύ δοσολογίας του TXA και κινδύνου εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων [Yao et al., 2021]. [Shi et al., 2020].

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι η χορήγηση τρανεξαμικό οξύ δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μακροχρόνιας θνησιμότητας, ακόμη και σε χρονικό ορίζοντα έως 8 ετών μετά την επέμβαση. Αντίστοιχα, μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη των Paul S. Myles [2017] και συνεργατών, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, κατέδειξε ότι το TXA συμβάλλει στη μείωση της απώλειας αίματος και της ανάγκης για μεταγγίσεις, χωρίς να αυξάνει τη συχνότητα θρομβωτικών συμβαμάτων ή τη θνησιμότητα κατά τον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η μακροπρόθεσμη έκβαση των καρδιοχειρουργικών ασθενών επηρεάζεται κυρίως από τη φυσιολογική γήρανση και την πρόοδο των συνοδών νοσημάτων και όχι από μεμονωμένες διεγχειρητικές παρεμβάσεις [Xue et al., 2014]. Ωστόσο, η πιθανή επίδραση μιας εφάπαξ χορήγησης TXA κατά τη διάρκεια της επέμβασης στις μακροχρόνιες εκβάσεις παραμένει ασαφής και χρήζει περαιτέρω ερευνητικής τεκμηρίωσης.

Ενώ προγενέστερες μελέτες έχουν αναφέρει μείωση των δεικτών πήξης (PT και INR) μετά τη χορήγηση τρανεξαμικό οξύ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση καρδιακών βαλβίδων [Liu et al., 2016], τα ευρήματα της παρούσας μελέτης διαφοροποιούνται, καταδεικνύοντας συσχέτιση του TXA με αυξημένες μετεγχειρητικές τιμές PT-INR. Η αιτία αυτής της αντίθεσης δεν έχει μέχρι στιγμής αποσαφηνιστεί και απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Τα D-dimers, ως προϊόν αποδόμησης του ινώδους μετά από ενεργοποίηση της πλασμίνης, αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της ινωδολυτικής δραστηριότητας. Αυξημένες συγκεντρώσεις του έχουν συσχετιστεί με καταστάσεις υπερ-ινωδόλυσης και αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της καρδιοχειρουργικής. Σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, η χορήγηση τρανεξαμικό οξύ οδήγησε σε σημαντική μείωση των μετεγχειρητικών επιπέδων D-dimer

Η θρομβοπενία και η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αποδίδονται κυρίως στην αιμοαραίωση και στην υποθερμία που σχετίζονται με την χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, οι οποίες αυξάνουν επίσης σημαντικά τον

κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών και των αναγκών μετάγγισης. Η παρούσα μελέτη κατέδειξε ότι το TXA δεν επηρέασε τον μετεγχειρητικό αριθμό και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες [Miyashita et al., 2000 Van Aelbrouck et al., 2016]. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί εν μέρει από το γεγονός ότι η πλειοψηφία των 23 μελετών της παρούσας ανασκόπησης απέκλεισε ασθενείς με συνεχιζόμενη προεγχειρητική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Η βέλτιστη περιεγχειρητική αντιαιμοπεταλιακή στρατηγική για ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που απαιτούν χειρουργική επαναγγείωση παραμένει ασαφής. Πέρα από την αντινωδολυτική του δράση, το TXA θα μπορούσε επίσης να αυξήσει τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη ή/και κλοπιδογρέλη και να μειώσει την αιμορραγία ή την έκθεση σε μεταγγίσεις σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς με συνεχιζόμενη SAPT και DAPT [Amour et al., 2016; Myles et al., 2019a; Myles et al., 2019b; Ahn et al., 2012].

Το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης αποτελεί σχεδόν καθολικό φαινόμενο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση [Hirai, 2003]. Η υπερβολική δραστηριότητα πλασμίνης καθώς και αυξημένος σχηματισμός D-διμερών έχουν συσχετιστεί με την ενίσχυση της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών και την ενεργοποίηση της κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης [Barrett et al., 2020]. Η παρούσα ανασκόπηση κατέδειξε ότι το TXA συνοδεύεται από αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις. Σε αντιστοιχία με πρόσφατες μεταanalύσεις [μείωση πολλαπλών προφλεγμονωδών μεσολαβητών (π.χ., IL-6, παράγοντας νέκρωσης όγκων-α, IL-1β, PMNE)][Xie et al., 2022].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΤΟΠΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΧΑ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

5.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες κατατάσσουν την ενδοφλέβια χορήγηση τρανεξαμικού οξέος (ΤΧΑ) ως σύσταση κατηγορίας I κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων λόγω της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου στη μείωση της διεγχειρητικής αιμορραγίας [Ferraris et al., 2011]. Επιπλέον πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα έδειξαν ότι η χρήση του τρανεξαμικού οξέος δεν σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα ή σοβαρή αναπηρία έως και 1 έτος μετά την χειρουργική επέμβαση [Myles et al., 2019].

Παρά το γεγονός ότι η ενδοφλέβια χορήγηση του ΤΧΑ θεωρείται γενικά ασφαλής και καλά ανεκτή, η αντινωδολυτική του δράση ενδέχεται θεωρητικά να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Τέτοιες επιπλοκές περιλαμβάνουν την απόφραξη αγγειακών μοσχευμάτων, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και την πνευμονική εμβολή κατά τη διάρκεια επεμβάσεων αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Ωστόσο, σύμφωνα με τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, τα συμβάματα αυτά εμφανίζονται σχετικά σπάνια στην κλινική πρακτική [Ross & Al-Shahi Salman, 2012; Myles et al., 2017].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η πιθανή συσχέτιση του ΤΧΑ με την εμφάνιση μετεγχειρητικών επιληπτικών κρίσεων, εύρημα που έχει καταγραφεί τόσο σε μικρές όσο και σε μεγάλες καρδιοχειρουργικές μελέτες, κυρίως μετά από χορήγηση υψηλών ενδοφλέβιων δόσεων [Myles et al., 2017; Martin et al., 2008; Kalavrouziotis et al., 2012]. Ο πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός φαίνεται να σχετίζεται με τη δομική ομοιότητα του μορίου του ΤΧΑ με το γ-αμινοβοτυρικό οξύ (GABA), γεγονός που μπορεί να προκαλέσει ανταγωνιστική αναστολή των υποδοχέων GABA-A στο κεντρικό νευρικό σύστημα [Furtmüller et al., 2002].

Από την άλλη πλευρά, η τοπική εφαρμογή του ΤΧΑ έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στον έλεγχο της αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμορραγικές διαταραχές ή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Η χρήση του έχει μελετηθεί σε ποικίλες χειρουργικές ειδικότητες, όπως η ωτορινολαρυγγολογία, η γναθοχειρουργική, η ορθοπεδική, η γυναικολογία και η ουρολογία, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τη μείωση της απώλειας αίματος [Abrishami et al., 2009; Verstraete, 1985; Valsecchi, 1980; Sindet-Pedersen et al., 1989; Maniar et al., 2012; Goyal et al., 2017;

Patel et al., 2014]. Δεν υπάρχουν ωστόσο δεδομένα ανασκόπησης για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τοπικής (ενδοπερικαρδιακής) χορήγησης ΤΧΑ στη μείωση της απώλειας αίματος σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

5.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Οι σχετικές μελέτες αναζητήθηκαν στις ηλεκτρονικές βάσεις Pubmed, MEDLINE και Scopus χρησιμοποιώντας συνδυασμούς από τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: «τρανεξαμικό οξύ», «καρδιοχειρουργική», «τοπική χορήγηση». Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώθηκε στην αξιολόγηση της μετεγχειρητικής απώλειας αίματος κατά το πρώτο 24ώρο μετά την επέμβαση, η οποία αποτέλεσε το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτέλεσαν η συχνότητα εμφάνισης αναγκών για μετεγχειρητική μετάγγιση αίματος καθώς και η πιθανή αύξηση της επίπτωσης μετεγχειρητικών επιπλοκών.

5.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Συνολικά επτά τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) εξέτασαν την ενδοπερικαρδιακή χορήγηση ΤΧΑ συγκριτικά με εικονικό φάρμακο σε 692 ασθενείς [De Bonis et al., 2000; Abul-Azm & Abdullah, 2006; Baric et al., 2007; Fawzy et al., 2009; Aoki et al., 2012; Hosseini et al., 2014; Ali Shah et al., 2015] (Πίνακας 3). Η χορηγούμενη δόση τρανεξαμικού οξέος (ΤΧΑ) κυμαινόταν από 1 έως 2,5 g, διαλυμένη σε 100–250 mL φυσιολογικού ορού, ενώ στην ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά φυσιολογικός ορός ως εικονικό φάρμακο. Το διάλυμα χορηγούνταν τοπικά στην περικαρδιακή κοιλότητα και στους ιστούς του μεσοθωρακίου πριν από τη σύγκλειση του στέρνου. Η μέση ηλικία των ασθενών (23% γυναίκες) κυμαινόταν μεταξύ 50.5-67.0 ετών. Στις μελέτες αυτές, συνολικά 372 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τρανεξαμικό οξύ (ΤΧΑ), ενώ 320 ασθενείς εντάχθηκαν στην ομάδα ελέγχου. Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) αποτέλεσε τη συχνότερα διενεργούμενη καρδιοχειρουργική επέμβαση, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 80% των περιστατικών, ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση βαλβίδας/ CABG (20%). Επιπλέον, περισσότερο από το ήμισυ των επεμβάσεων CABG (56%) πραγματοποιήθηκε χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας (off-pump). Η διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων κυμαινόταν μεταξύ 1-14 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Όλες οι δοκιμές ήταν τυχαιοποιημένες και έξι από τις επτά ήταν διπλά τυφλές. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την τοπική εφαρμογή ΤΧΑ ήταν παρόμοιες σε όλες τις δοκιμές.

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των μελετών.

μελέτη	n	ηλικία	CABG	CABG+βαλβίδα	Αντλία	Αντιαιμοπεταλιακά	TXA
De Bonis et al., 2000	40	61.0 ± 6.5	100	0	Ναι	14	1 g/100 mL saline
Abul-Azm &Abdullah 2006	100	56 (43–78)	26	74	Ναι	7	2 g/100 mL saline
Baric et al., 2007	193	61.2 ±10.5	68	32	Ναι/όχι	5	2.5 g/250 mL saline
Fawzy et al., 2009	38	55.7 ± 9.0	100	0	Ναι	7	1 g/100 mL saline
Aoki et al., 2012	150	67.0 ±9.5	100	0	Όχι	1	1 g/10 mL saline
Hosseini et al., 2014	71	60.6 ± 1.0	100	0	Όχι	2	1 g/100 mL saline
Ali Shah et al., 2015	100	50.5 ± 2.8	69	31	Ναι	7	1 g/100 mL saline

Η ενδοπερικαρδιακή χορήγηση TXA συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της μετεγχειρητικής απώλειας αίματος κατά το πρώτο 24ωρο σε όλες τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες. Η συνολική σταθμισμένη μέση διαφορά υπολογίστηκε στα 343,6 ml (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI]: 316.4, 370.7), παρουσιάζοντας στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της ομάδας παρέμβασης ($p = 0.005$) (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. 24-hour απώλεια αίματος για TXA έναντι ομάδας ελέγχου.

μελέτη	TXA		Ομάδα ελέγχου		p-value
	n	24-h απώλεια	n	24-h απώλεια	
De Bonis et al., 2000	20	485±166	20	641±184	0.01
Abul-Azm & Abdullah 2006	50	733±930	50	1208±121	<0.001
Baric et al., 2007	97	633±343	96	903±733	<0.001
Fawzy et al., 2009	19	791±483	19	1236±981	0.04
Aoki et al., 2012	100	303±112	50	492±180	<0.001
Hosseini et al., 2014	36	366±176	35	78±350	<0.001
Ali Shah et al., 2015	50	340±112	50	655±187	<0.001

Η συχνότητα μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων στους ασθενείς που έλαβαν TXA ήταν σημαντικά μειωμένη σε μία από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, με μέση κατανάλωση 2.6 ± 1.5 μονάδων έναντι 4.5 ± 1.4 μονάδων στην ομάδα ελέγχου ($p = 0.01$). Αντίθετα, στις υπόλοιπες μελέτες δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, αν και τα αποτελέσματα παρουσίαζαν τάση υπέρ της χορήγησης TXA και δεν ήταν σημαντική στις άλλες πέντε μελέτες, αλλά με τάση υπέρ της TXA (Πίνακας 5). Η διάρκεια νοσηλείας (Length of Stay, LOS) αξιολογήθηκε σε τρεις μελέτες, ενώ η θνησιμότητα εξετάστηκε σε τέσσερις. Για καμία από τις δύο εκβάσεις δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων. Επιπλέον, σε μία κλινική δοκιμή αναφέρθηκε ότι οι μετεγχειρητικές επιπλοκές ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων, συμπεριλαμβανομένων της βατότητας του μοσχεύματος, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του εγκεφαλικού επεισοδίου, της κολπικής μαρμαρυγής, των επιληπτικών κρίσεων και των λοιμώξεων [Aoki et al., 2012]. Η περίοδος παρακολούθησης δεν αναφέρθηκε σε καμία από τις μελέτες.

Πίνακας 5. Κλινικά αποτελέσματα για TXA έναντι ομάδας ελέγχου.

μελέτη	RBC	επανεπέμβαση	ΜΕΘ LOS	LOS	θνητότητα
De Bonis et al., 2000	2.3 vs. 2.2	0 vs. 0	1.6 vs. 1.8	n/a	0 vs. 0

Abul-Azm & Abdullah 2006	2.6 vs. 4.5	1 vs. 8	2 vs. 2.3	3.9 vs. 4.2	1 vs. 4
Baric et al., 2007	1.7 vs. 2.8	n/a	n/a	10 vs. 12.8	n/a
Fawzy et al., 2009	1.5 vs. 2.0	1 vs. 0	1.2 vs. 2.0	7.5 vs. 7.8	0 vs. 0
Aoki et al., 2012	5 vs. 10	0 vs. 0	1 vs. 1	n/a	0 vs. 0
Hosseini et al., 2014	n/a	0 vs. 0	n/a	n/a	n/a
Ali Shah et al., 2015	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

5.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Η παρούσα ανασκόπηση ανέλυσε 7 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της ενδοπερικαρδιακής χορήγησης τρανεξαμικού οξέος (TXA) κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η τοπική εφαρμογή του TXA αποτελεί αποτελεσματική στρατηγική για τον περιορισμό της αιμορραγίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένη αιμορραγική προδιάθεση ή σε εκείνους που λαμβάνουν προεγχειρητικά αντιπηκτική αγωγή [Ngaage & Bland, 2010]. Ειδικότερα, το ανθρώπινο περικάρδιο παρουσιάζει υψηλές συγκεντρώσεις ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου, με αποτέλεσμα η τοπική ινωδολυτική δραστηριότητα να είναι εντονότερη σε σύγκριση με τη συστηματική κυκλοφορία. Ο μηχανισμός αυτός συμβάλλει φυσιολογικά στην αποτροπή σχηματισμού συμφύσεων και στη διατήρηση της ρευστότητας του περικαρδιακού υγρού [Henry et al., 2009; Alderman et al., 1998]. Επιπλέον, αυτή η τοπική ινωδολυτική δράση μπορεί να ενισχυθεί περαιτέρω εξαιτίας των χειρουργικών χειρισμών και του τραυματισμού των ιστών κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι σε μία από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες μετρήθηκαν τα επίπεδα του TXA στο αίμα 13 ασθενών μετά από ενδοπερικαρδιακή χορήγηση και δεν ανιχνεύθηκαν μετρήσιμες συγκεντρώσεις του φαρμάκου σε κανένα από τα εξεταζόμενα δείγματα [De Bonis et al., 2000]. Επιπλέον, πειραματικές μελέτες που χρησιμοποιούν διαφορετικά φάρμακα έδειξαν ότι το περικάρδιο λειτουργεί ως φυσικός φραγμός, ελαχιστοποιώντας τον ρυθμό συστηματικής απορρόφησης των φαρμάκων [Moreno et al., 2000; Kolettis et al., 2005; Habbab & Chu, 2016].

Τα ευρήματα της ανασκόπησης υποδηλώνουν ότι η ενδοπερικαρδιακή χορήγηση τρανεξαμικού οξέος (TXA) συμβάλλει ουσιαστικά στη μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Ωστόσο, το μέγεθος της μείωσης της απώλειας αίματος παρουσίασε σημαντική διακύμανση μεταξύ των επιμέρους μελετών. Αυτή η μεταβλητότητα μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες όπως το μέγεθος του δείγματος των ασθενών, ο τύπος της καρδιοχειρουργικής επέμβασης, η προεγχειρητική χρήση αντιαιμοπεταλιακών ή τα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν σε

ορισμένες δοκιμές. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το μεγαλύτερο όφελος από την τοπική χορήγηση του TXA παρατηρήθηκε σε μελέτες όπου οι ασθενείς εμφάνιζαν αυξημένη μετεγχειρητική απώλεια αίματος. [Abul-Azm & Abdullah, 2006; Fawzy et al., 2009].

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ενδοπερικαρδιακής χορήγησης τρανεξαμικού οξέος (TXA) βασίζεται στην ανάλυση των κύριων δεικτών έκβασης καθώς και των πιθανών επιπλοκών που σχετίζονται με τη συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση.

Βασικό κριτήριο για την εκτίμηση της αντινωδολυτικής δράσης του TXA αποτελεί η μετεγχειρητική απώλεια αίματος, η οποία θεωρείται ο πλέον αξιόπιστος δείκτης της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης κατά την καρδιοχειρουργική επέμβαση. Αντίθετα, οι αλλαγές στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αυτόν τον σκοπό λόγω της αιμοαραίωσης που προκαλείται από τη χορήγηση μεγάλης ποσότητας ενδοφλέβιων υγρών κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης [Slight et al., 2006]. Η απώλεια αίματος μπορεί να μετρηθεί άμεσα ως συνολική απώλεια αίματος ή ως απώλεια αίματος κατά το πρώτο 24ωρο. Η τελευταία παράμετρος χρησιμοποιήθηκε ως κύριο μέτρο έκβασης και στις επτά μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν ενδοπερικαρδιακά TXA παρουσίασαν σημαντικά μικρότερη απώλεια αίματος κατά το πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Το εύρημα αυτό υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης μεθόδου ως μέσου περιορισμού της μετεγχειρητικής αιμορραγίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Ωστόσο πρέπει να τονιστεί ότι μέτρηση της απώλειας αίματος κατά το πρώτο 24ωρο δεν μπορεί να αποτυπώσει το μέγεθος της διεγχειρητικής αιμορραγίας.

Επιπλέον, η επίδραση παραγόντων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την απώλεια αίματος, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης αντιαιμοπεταλιακών πριν από τη χειρουργική επέμβαση, του τύπου της καρδιοχειρουργικής επέμβασης ή των διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων που χρησιμοποιήθηκαν από ορισμένες δοκιμές, δεν μπόρεσε να αξιολογηθεί στις δοκιμές που συμπεριλήφθηκαν λόγω του μικρού αριθμού κλινικών δοκιμών με συγκρίσιμα χαρακτηριστικά.

Πρόσθετοι δείκτες αξιολόγησης της αντινωδολυτικής δράσης της τοπικής χορήγησης TXA κατά την καρδιοχειρουργική επέμβαση περιλαμβάνουν τις ανάγκες μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, τη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο και στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), καθώς και τη θνησιμότητα. Παρότι σε μία μελέτη παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών

αιμοσφαιρίων στους ασθενείς που έλαβαν TXA, στις υπόλοιπες δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές υπέρ της παρέμβασης. Αυτό είναι πιθανό να οφείλεται στη μικρή συνολική μετεγχειρητική αιμορραγία που αναφέρθηκε στις περισσότερες από τις κλινικές δοκιμές, στα διαφορετικά και αυστηρά κριτήρια μετάγγισης ή στο ανεπαρκές μέγεθος δείγματος. Επομένως, προτείνονται μεγαλύτερες μελέτες με αυστηρά προκαθορισμένα κριτήρια μετάγγισης. Όσον αφορά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, δύο από τις τέσσερις μελέτες που αξιολόγησαν την παράμετρο αυτή ανέφεραν σημαντικά μικρότερη νοσηλεία στους ασθενείς που έλαβαν TXA, ενώ στις υπόλοιπες δύο δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν μια πιθανή ευεργετική επίδραση της τοπικής χορήγησης TXA στην μετεγχειρητική πορεία των καρδιοχειρουργικών ασθενών. Δεδομένου ότι η συχνότητα εμφάνισης θνησιμότητας ήταν πολύ μικρή, απαιτείται ένα πολύ μεγάλο μέγεθος δείγματος για να αποδειχθεί οποιαδήποτε σημαντική αλλαγή.

Τα επίπεδα TXA μετρήθηκαν σε περιορισμένο αριθμό ασθενών και συγκεκριμένα σε μία μόνο μελέτη, στην οποία δεν ανιχνεύθηκαν μετρήσιμες συγκεντρώσεις του φαρμάκου σε κανέναν από τους συμμετέχοντες [De Bonis et al., 2000]. Επίσης, οι συστηματικές καθώς και οι τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. λοιμώξεις ή κολπική μαρμαρυγή) αξιολογήθηκαν μόνο σε μία μελέτη σε μικρό αριθμό ασθενών, χωρίς να διαπιστωθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. [Aoki et al., 2012].

Ένα επιπλέον ζήτημα ασφάλειας που σχετίζεται με τη χρήση ενδοπερικαρδιακής αντινωδολυτικής θεραπείας αφορά την πιθανότητα ενίσχυσης του σχηματισμού περικαρδιακών συμφύσεων κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, γεγονός που θα μπορούσε να δυσκολέψει μια πιθανή επανεπέμβαση. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο σχηματισμός περικαρδιακών συμφύσεων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εναπόθεση ινώδους ή την εξασθένηση της μεσοθηλιακής ινωδολυτικής δράσης. Συνεπώς, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η τοπική εφαρμογή απροτινίνης στην περικαρδιακή κοιλότητα μπορεί να αυξήσει τον σχηματισμό συμφύσεων στο μεσοθωράκιο αναστέλλοντας την ινωδόλυση [Cicek & Theodoro, 1996]. Από την άλλη πλευρά, οι αντινωδολυτικοί παράγοντες, όπως η απροτινίνη, έχουν αντιφλεγμονώδη δράση [Jimenez et al., 2007] η οποία μπορεί να αναστείλει τον σχηματισμό συμφύσεων στην περικαρδιακή κοιλότητα μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση [O'Regan et al., 1994]. Επομένως, η συσχέτιση της χορήγησης αντινωδολυτικών παραγόντων και της δημιουργίας συμφύσεων χρήζει περαιτέρω αξιολόγησης από μελλοντικές μελέτες.

Η χορήγηση αντινωδολυτικών παραγόντων αποτελεί πλέον καθιερωμένη πρακτική στην καρδιοχειρουργική, με στόχο τη μείωση της περιεγχειρητικής αιμορραγίας και τον περιορισμό των αναγκών για μετάγγιση αίματος. Αν και η ενδοφλέβια χορήγηση τρανεξαμικού οξέος (TXA) θεωρείται γενικά ασφαλής και καλά ανεκτή, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικών επιληπτικών κρίσεων, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις. Τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης υποδηλώνουν ότι η ενδοπερικαρδιακή χρήση TXA σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση μπορεί να μειώσει την μετεγχειρητική αιμορραγία χωρίς να αυξήσει τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιληπτικών κρίσεων. Απαιτούνται μελλοντικές μεγάλες, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την επιβεβαίωση των ευρημάτων αυτών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

6.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το TXA είναι, όπως προαναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα, ένα ανάλογο λυσίνης που δρα κυρίως μπλοκάροντας τις θέσεις δέσμευσης λυσίνης στα μόρια του πλασμινογόνου, αναστέλλοντας τον σχηματισμό πλασμίνης και επομένως αναστέλλοντας την ινωδόλυση [Faught et al., 1998]. Η αποτελεσματικότητα του TXA στη μείωση της περιεγχειρητικής απώλειας αίματος και της αλλογενούς μετάγγισης αίματος έχει μελετηθεί εκτενώς. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το TXA ήταν αποτελεσματικό στη μείωση της απώλειας αίματος και της ανάγκης για μετάγγιση σε πολλαπλά είδη χειρουργικών επεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένης της καρδιοχειρουργικής, ενώ παράλληλα φάνηκε να μην έχει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες [Henry et al., 2011]. Ωστόσο, ως αντινωδολυτικός παράγοντας, η προθρομβωτική επίδραση ήταν πάντα ανησυχητική. Το TXA θα μπορούσε ενδεχομένως να αυξήσει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και άλλων θρομβωτικών επιπλοκών, ενώ έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει και τον κίνδυνο νευρολογικών συμβαμάτων [Baharoglu et al., 2013; Ngaage & Bland, 2010], ιδιαίτερα επιληπτικών κρίσεων [Murkin et al., 2010].

Οι Myles et al. [2017] δημοσίευσαν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με τη χρήση του τρανεξαμικού οξέος (TXA) στην καρδιοχειρουργική, στην οποία συμμετείχαν 4.631 ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε TXA σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,7% έναντι 0,1%, $p=0,002$). Αυτή η μελέτη εφιστά περαιτέρω την προσοχή στο δοσολογικό σχήμα του TXA, καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των σπασμών, πιθανώς σχετίζονται με τη δοσολογία. Η μελέτη χρησιμοποίησε ένα σχήμα υψηλής δόσης, στο οποίο χορηγήθηκαν είτε 50 mg/kg είτε 100 mg/kg TXA για κάθε ασθενή. Υπάρχει η πιθανότητα η χαμηλότερη δόση TXA να είναι εξίσου αποτελεσματική, ενώ παράλληλα να προκαλεί λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην πραγματικότητα, οι συγκεντρώσεις TXA στο πλάσμα που απαιτούνται για την αναστολή της ινωδόλυσης και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την πλασμίνη είναι μόνο 10 και 16 $\mu\text{g/ml}$, αντίστοιχα [Andersson et al., 1968; Soslaw et al., 1991].

Αυτή η σχετικά χαμηλή συγκέντρωση στο πλάσμα μπορεί να επιτευχθεί σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με τη χορήγηση αρχικής δόσης εφόδου (bolus) 10 mg/kg

ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 1 mg/kg/h, καθώς και επιπρόσθετη χορήγηση 1 mg/kg στο κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας [Grassin-Delye et al., 2013].

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός δράσης του TXA είναι η αύξηση του σχηματισμού θρομβίνης, η οποία απαιτεί συγκεντρώσεις άνω των 126 μg/ml για να είναι αποτελεσματική [Dowd et al., 2002; Stief, 2012]. Χορήγηση αρχικής bolus δόσης 30 mg/kg ακολουθούμενη από 16 mg/kg/h και προσθήκη 2 mg/kg στο διάλυμα πλήρωσης του κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας CPB prime ήταν ικανή να διατηρήσει τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα σε επίπεδα άνω των 114 μg/ml [Grassin-Delye et al., 2013].

Η δοσολογία και οι μέθοδοι χορήγησης του TXA στην καρδιοχειρουργική αποτελούν ένα ενεργό ερευνητικό πεδίο. Η χορήγηση φαρμάκων ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των μελετών και δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα. Η παρούσα ανασκόπηση στοχεύει στη συνοπτική παρουσίαση δεδομένων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, καθώς και στην παροχή πληροφοριών σχετικά με τη βέλτιστη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, με στόχο την αποτελεσματικότητα και τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

6.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Για τους σκοπούς της ανασκόπησης εξετάστηκαν μελέτες που αφορούσαν σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη καρδιοχειρουργική επέμβαση τόσο με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας όσο και χωρίς αυτήν. Κλινικές δοκιμές που αφορούσαν επείγουσες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ή επεμβάσεις σε παιδιά δεν συμπεριλήφθηκαν. Επιπρόσθετα η παρέμβαση αφορούσε χορήγηση TXA είτε ενδοφλεβίως είτε τοπικά. Εξετάστηκαν μόνο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) που συνέκριναν το TXA με εικονικό φάρμακο. Από την ανάλυση εξαιρέθηκαν δοκιμές σύγκρισης TXA με άλλους αντινωδολυτικούς παράγοντες.

Τα κύρια αποτελέσματα που αξιολογήθηκαν ήταν το ποσοστό μεταγγίσεων, δηλαδή το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν μετάγγιση αίματος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, καθώς και ο όγκος των μεταγγίσεων, που αντιστοιχεί στην ποσότητα αίματος που χορηγήθηκε κατά τη νοσηλεία. Ως δευτερεύοντα αποτελέσματα εξετάστηκαν η μετεγχειρητική απώλεια αίματος, το ποσοστό επανεπέμβασης, η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές, όπως οι επιληπτικές κρίσεις, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η πνευμονική εμβολή και η νεφρική δυσλειτουργία. Συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με το είδος της χειρουργικής επέμβασης, τη χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (CPB), την ύπαρξη ή μη πρωτοκόλλου μετάγγισης,

τη μέθοδο χορήγησης του TXA (τοπική ή ενδοφλέβια, συνεχής έγχυση ή bolus), τη δοσολογία του φαρμάκου, τον αριθμό των ασθενών στις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου, καθώς και τις υπό εξέταση εκβάσεις.

6.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Στη συστηματική ανασκόπηση εντάχθηκαν 49 μελέτες, οι οποίες περιλάμβαναν συνολικά 10.591 συμμετέχοντες. Τα αναλυτικά χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Η ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου παρουσίασε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των κλινικών δοκιμών, κυρίως όσον αφορά το δοσολογικό πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν δύο βασικές προσεγγίσεις χορήγησης: η αποκλειστική χορήγηση bolus, η οποία εφαρμόστηκε σε 14 μελέτες, και η χορήγηση bolus ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση, η οποία εφαρμόστηκε σε 22 μελέτες. Δεδομένου ότι οι δύο αυτές μέθοδοι διαφέρουν ουσιαστικά ως προς τα φαρμακοκινητικά τους χαρακτηριστικά, ως χαμηλή δόση ορίστηκε η χορήγηση bolus TXA <50 mg/kg, ενώ για το σχήμα bolus σε συνδυασμό με συνεχή έγχυση ως χαμηλή δόση θεωρήθηκε η χορήγηση ≤ 10 mg/kg TXA ακολουθούμενη από έγχυση 1 mg/kg/h.

Οι περισσότερες από τις κλινικές δοκιμές που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση εμφάνισαν χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας όσον αφορά την τυχαιοποίηση, την εφαρμογή τύφλωσης, τη διαχείριση των ελλειπών δεδομένων έκβασης και την αναφορά των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, η επιλεκτική αναφορά αναδείχθηκε ως η σημαντικότερη πηγή μεροληψίας. Ειδικότερα, 33 μελέτες αξιολογήθηκαν ως χαμηλού κινδύνου, 11 ως υψηλού κινδύνου και 5 ως ασαφούς κινδύνου μεροληψίας αναφορικά με την επιλεκτική αναφορά. Ένα συχνό παράδειγμα αυτής της μεροληψίας ήταν η αναφορά μόνο του όγκου των μεταγγίσεων χωρίς το αντίστοιχο ποσοστό μεταγγίσεων ή, αντίθετα, η παρουσίαση μόνο του ποσοστού μεταγγίσεων χωρίς στοιχεία για τον όγκο τους. Η πρακτική αυτή ενδέχεται να οδηγεί στην απόκρυψη μη στατιστικά σημαντικών ευρημάτων και, κατ' επέκταση, σε στρεβλή παρουσίαση των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, αρκετές μελέτες δεν παρείχαν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απόκρυψη της κατανομής των συμμετεχόντων, γεγονός που οδήγησε στην ταξινόμησή τους ως ασαφούς κινδύνου μεροληψίας για το συγκεκριμένο κριτήριο. Συνολικά, 13 δοκιμές χαρακτηρίστηκαν ως υψηλού κινδύνου μεροληψίας, 13 ως χαμηλού κινδύνου και 23 ως ασαφούς κινδύνου μεροληψίας (Εικόνα 7).

Πίνακας 6. Μελέτες που αναλύθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση

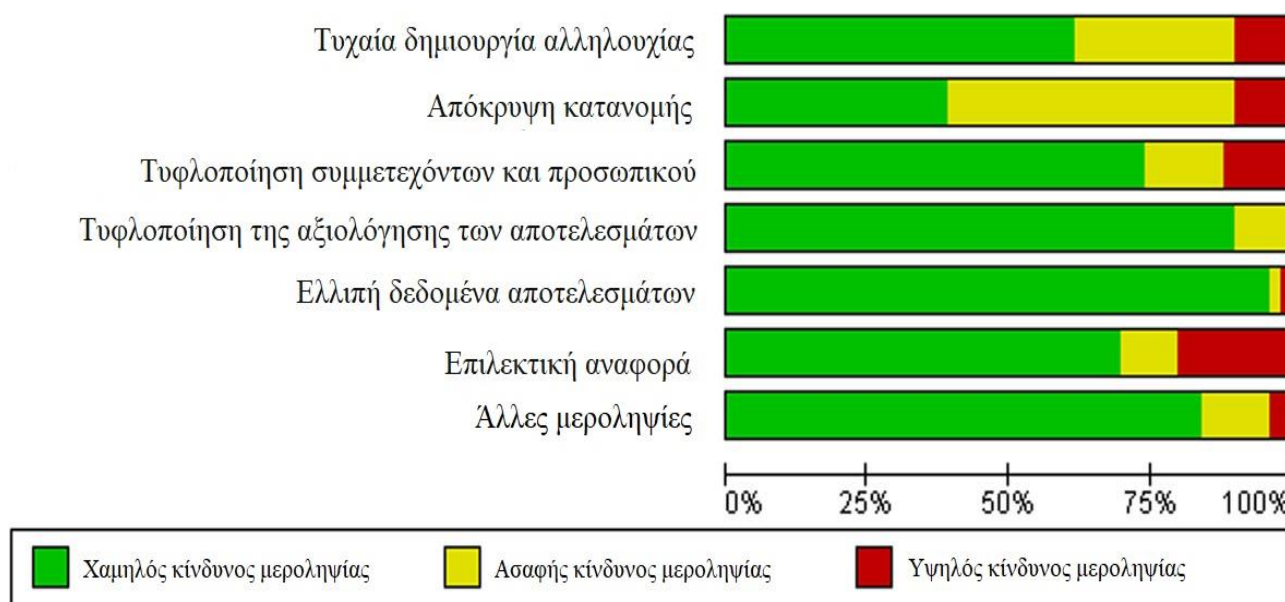
Μελέτη	follow-up για θνητότητα	χ/ο	αντλία	πρωτόκολλο μετάγγισης	οδός	Χορήγηση	Δόση	TXA group (n)	Control group (n)
Abul Azm, (2006)	ενδονοσοκομειακή, ~4 ημέρες	CABG+βαλβίδα	ναι	ναι	τοπική	/	2 g	50	50
Ahn et al., (2012)	/	CABG	οχι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	1g+200mg/h	38	38
Ali, (2015)	/	όλα	ναι	οχι	τοπική	/	2.5g	50	50
Alizadeh Ghavidel et al., (2014)	/	CABG	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	0.5-2mg/kg/h/Cre, 10mg/kg	100	100
Andreasen & Nielsen (2004)	30 ημέρες μτχ	CABG	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	1.5 g+ 200mg/h	23	23
Aoki et al., (2012)	ενδονοσοκομειακή	CABG	οχι	ναι	τοπική	/	1g	50	50
Armellin et al., (2001)	ενδονοσοκομειακή	Βαλβίδα	ναι	ναι	IV	bolus	5g	143	140
Baric, (2007)	ενδονοσοκομειακή, ~9 ημέρες	όλα	ναι	ναι	τοπική	/	2.5 g	97	96
Baric et al., (2011)	/	όλα	ναι	οχι	τοπική	/	2.5g	20	20
Bonis, (2000)	ενδονοσοκομειακή	CABG	ναι	ναι	τοπική	/	1g	20	20
Brown et al., (1997)	30 ημέρες μτχ	CABG	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	15mg/kg+1mg/kg/h	60	30
Casati et al., (2001)	/	CABG	οχι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	1g+400mg/h	20	20
Casati et al., (2004)	ενδονοσοκομειακή, ~8 ημέρες	CABG	ναι & οχι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	1g+400mg/h+500mg σε διάλυμα	52	50
Chaudhary(2018)	ενδονοσοκομειακή	όλα	ναι	οχι	τοπική	/	2g	50	50
De Peppo et al.,(1995)	/	όλα	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	10mg/kg+1mg/kg/h	15	15
Diprose et al., (2005)	ενδονοσοκομειακή	CABG+βαλβίδα	ναι	ναι	IV	bolus	5g	60	60
Esfandiari, et al. ,(2013)	ενδονοσοκομειακή	CABG	ναι	ναι	IV	bolus	διάλυμα 10mg/kg+1mg/kg	75	75
Fawzy (2009)	ενδονοσοκομειακή, ~8 ημέρες	CABG	ναι	ναι	τοπική	/	1g	19	19
Greiff, G., et al. (2012)	ενδονοσοκομειακή, ~8 ημέρες	CABG+βαλβίδα	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	10mg/kg, 1mg/kg/h	30	33

Πίνακας 6. (Συνέχεια)

Μελέτη	follow-up για θνητότητα	χ/ο	αντλία	πρωτόκολλο μετάγγισης	οδός	Χορήγηση	Δόση	TXA group (n)	Control group (n)
Hardy et al.,(1998)	ενδονοσοκομειακή	CABG	ναι	ναι	IV	bolus	10g	43	45
Hashemi et al., (2011)	ενδονοσοκομειακή	CABG	ναι	ναι	IV	bolus	1g prime solution+1g	50	50
Hassani et al., (2012)	/	CABG	ναι	όχι	IV	bolus	10mg/kg	100	50
Hosseini et al., (2014)	/	CABG	όχι	ναι	τοπική	/	1g	35	36
Jares et al., (2003).	ενδονοσοκομειακή	CABG	όχι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	1g+200mg/h	22	25
Kamada et al., (2001)	/	CABG+βαλβίδα	ναι	ναι	IV	bolus	50mg/kg×2 times	17	15
Katsaros et al., (1996)	ενδονοσοκομειακή	όλα	ναι	ναι	IV	bolus	10g	104	106
Kimenai, D. M., et al. (2016)	ενδονοσοκομειακή	όλα	ναι	ναι	τοπική	/	2g	245	249
Landymore et al., (1997)	ενδονοσοκομειακή	CABG	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	10mg/kg+1mg/kg/h	56	50
Later et al., (2009)	ενδονοσοκομειακή,	όλα	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	1g+0.5g +400mg/h	99	103
Maddali&Rajakumar (2007)	ενδονοσοκομειακή	CABG	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	10mg/kg+1mg/kg/h	111	111
Mehr-Aein et al., (2006)	ενδονοσοκομειακή, ~7 ημέρες	CABG	όχι	ναι	IV	bolus	15mg/kg × 2 times	33	33
Mirmohammadsad eghi (2018)	/	CABG	ναι	όχι	τοπική	/	1 g	62	63
Misfeld et al., (1998)	/	CABG	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	10mg/kg+1mg/kg/h	14	14
Murphy et al., (2006)	ενδονοσοκομειακή, ~6 ημέρες	CABG	όχι	ναι	IV	bolus	2g	50	50
Myles et al., (2017)	30 ημέρες μτχ	CABG	ναι / όχι	ναι	IV	bolus	100mg/kg (n=1392) ,50 mg/kg (n=3329)	2311	2320
Nouraei et al., (2013)	ενδονοσοκομειακή	CABG	ναι	ναι	τοπική	/	2g	40	40
Pinosky et al., (1997)	/	CABG+βαλβίδα	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	15mg/kg + 1mg/kg/h for 6h	20	19

Πίνακας 6. (Συνέχεια)

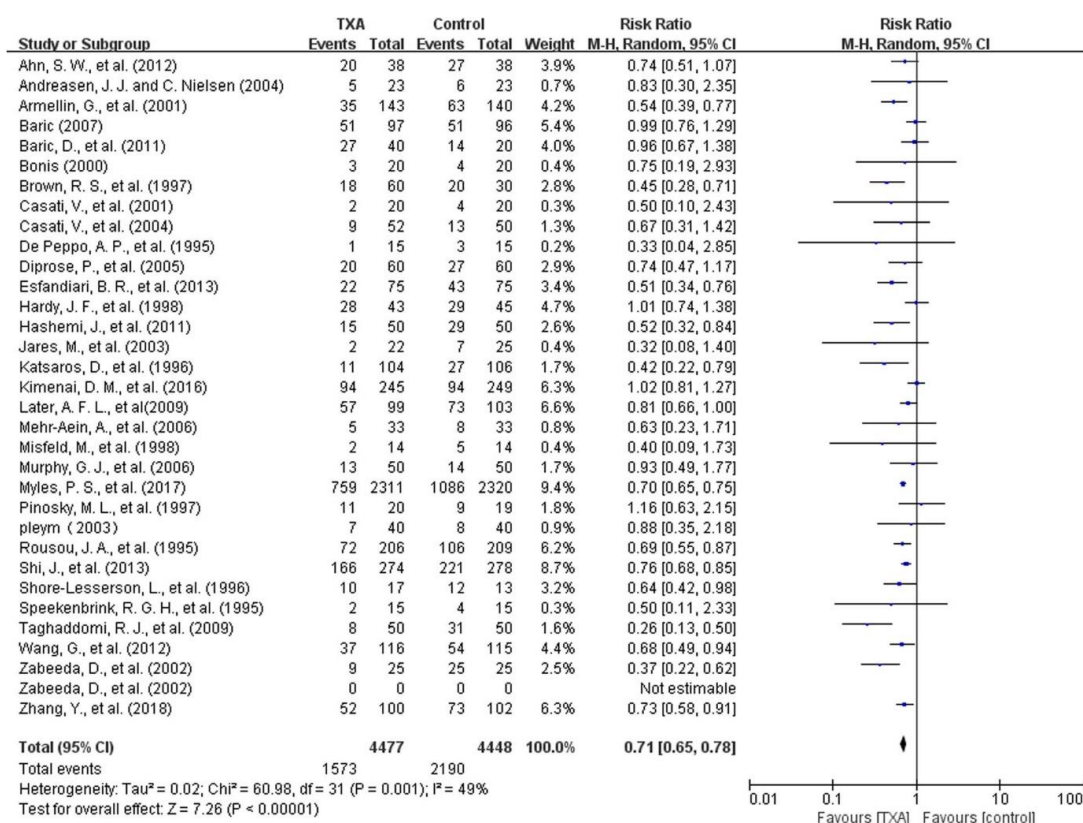
Μελέτη	follow-up για θνητότητα	χ/ο	αντλία	πρωτόκολλο μετάγγισης	οδός	Συνεχής/εφάπαξ	Δόση	TXA group (n)	Control group (n)
Pleym, (2003)	ενδονοσοκομειακή	CABG	ναι	ναι	IV	bolus	30mg/kg	40	40
Pugh & Wielogorski, (1995)	/	όλα	ναι	ναι	IV	bolus	2.5g+2.5g σε prime	22	23
Rousou, (1995)	ενδονοσοκομειακή	CABG	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	2g+συνεχής έγχυση 8g	206	209
Shah et al., (2015)	/	όλα	ναι	όχι	topical	/	2.5g	50	50
Shi et al., (2013)	30 ημερες μτχ	CABG	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	10mg/kg bolus+10mg/kg/h	274	278
Shore-Lesserson et al., (1996)	ενδονοσοκομειακή	CABG+βαλβίδα	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	20mg/kg+2mg/kg/h	17	13
Speekenbrink et al., (1995)	ενδονοσοκομειακή	CABG	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	10mg/kg+1mg/kg/h	15	15
Taghaddomi et al., (2009)	ενδονοσοκομειακή	CABG	όχι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	1g+400mg/h	50	50
Uozaki et al., (2001)	/	CABG	ναι	ναι	IV	bolus	50mg/kg	7	7
Wang et al., (2012)	ενδονοσοκομειακή, ~7.6 ημέρες	CABG	όχι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	1g+400mg/h	116	115
Zabeeda et al., (2002)	ενδονοσοκομειακή	CABG	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	10mg/kg+1mg/kg/h	25	25
Zhang et al., (2018)	7 ημέρες μτχ	CABG	ναι	ναι	IV	Συνεχής+bolus	10mg/kg + 10 mg/kg/h	100	102



Εικόνα 7. Σύνοψη κινδύνου μεροληψίας.

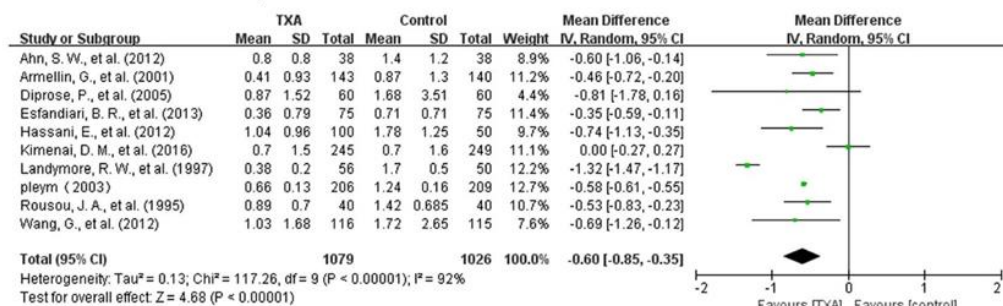
Συνολικά, 33 κλινικές δοκιμές που περιλάμβαναν 8.925 ασθενείς παρείχαν στοιχεία σχετικά με τον αριθμό των συμμετεχόντων που χρειάστηκαν μετάγγιση αίματος. Η ανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος (TXA) συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της ανάγκης για αλλογενή μετάγγιση αίματος, κατά 29% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($RR=0,71$, 95% CI: 0,65–0,78, $p<0,001$). Ειδικότερα, μετάγγιση αίματος έλαβε το 35% των ασθενών που έλαβαν TXA (1573 από τους 4477 ασθενείς), ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα ελέγχου ανήλθε στο 49% (2190 από τους 4408 ασθενείς). Η διαφορά αυτή αντιστοιχεί σε απόλυτη μείωση του κινδύνου κατά 14% (95% CI: 0,12–0,16) (Εικόνα 8).

Όσον αφορά τον συνολικό όγκο αλλογενούς αίματος που μεταγγίστηκε σε όλους τους ασθενείς, 10 κλινικές δοκιμές με 2.105 συμμετέχοντες παρείχαν σχετικά δεδομένα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση TXA οδήγησε σε μείωση κατά 0,60 μονάδες αίματος ανά ασθενή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($MD = -0,60$ μονάδες, 95% CI: $-0,85$ έως $-0,35$, $p < 0,001$). Ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($\chi^2 = 117,26$, $df = 9$, $p < 0,001$; $I^2 = 92\%$), γεγονός που υποδηλώνει μεγάλη διαφοροποίηση στα αποτελέσματα των επιμέρους δοκιμών (Εικόνα 9a). Υπήρξαν 14 δοκιμές με 6610 ασθενείς που παρείχαν δεδομένα σχετικά με τον όγκο του αίματος στους ασθενείς που μεταγγίστηκαν. Η χρήση TXA συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του μεταγγιζόμενου όγκου, κατά 1,02 μονάδες ανά ασθενή ($MD = -1,02$ μονάδες, 95% CI: $-1,47$ έως $-0,56$, $p < 0,001$) (Εικόνα 9b).

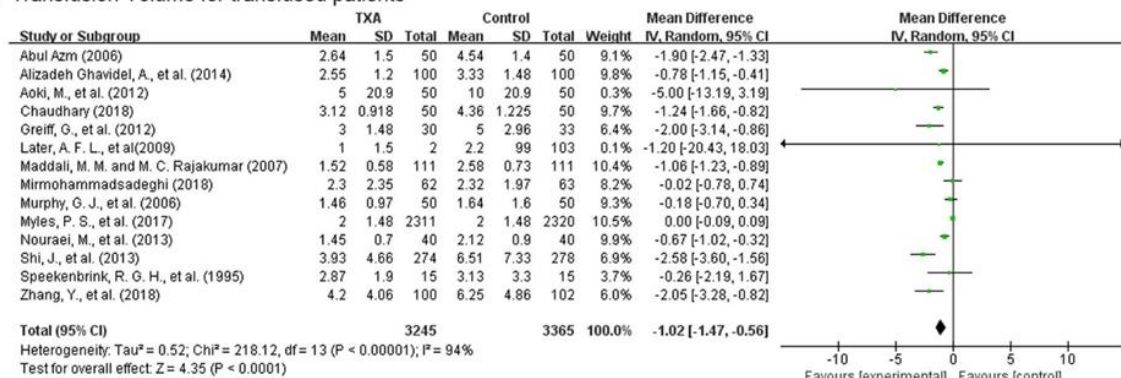


Εικόνα 8. Επίδραση της χορήγησης TXA στον ρυθμό μετάγγισης.

a Transfusion Volume for all patients

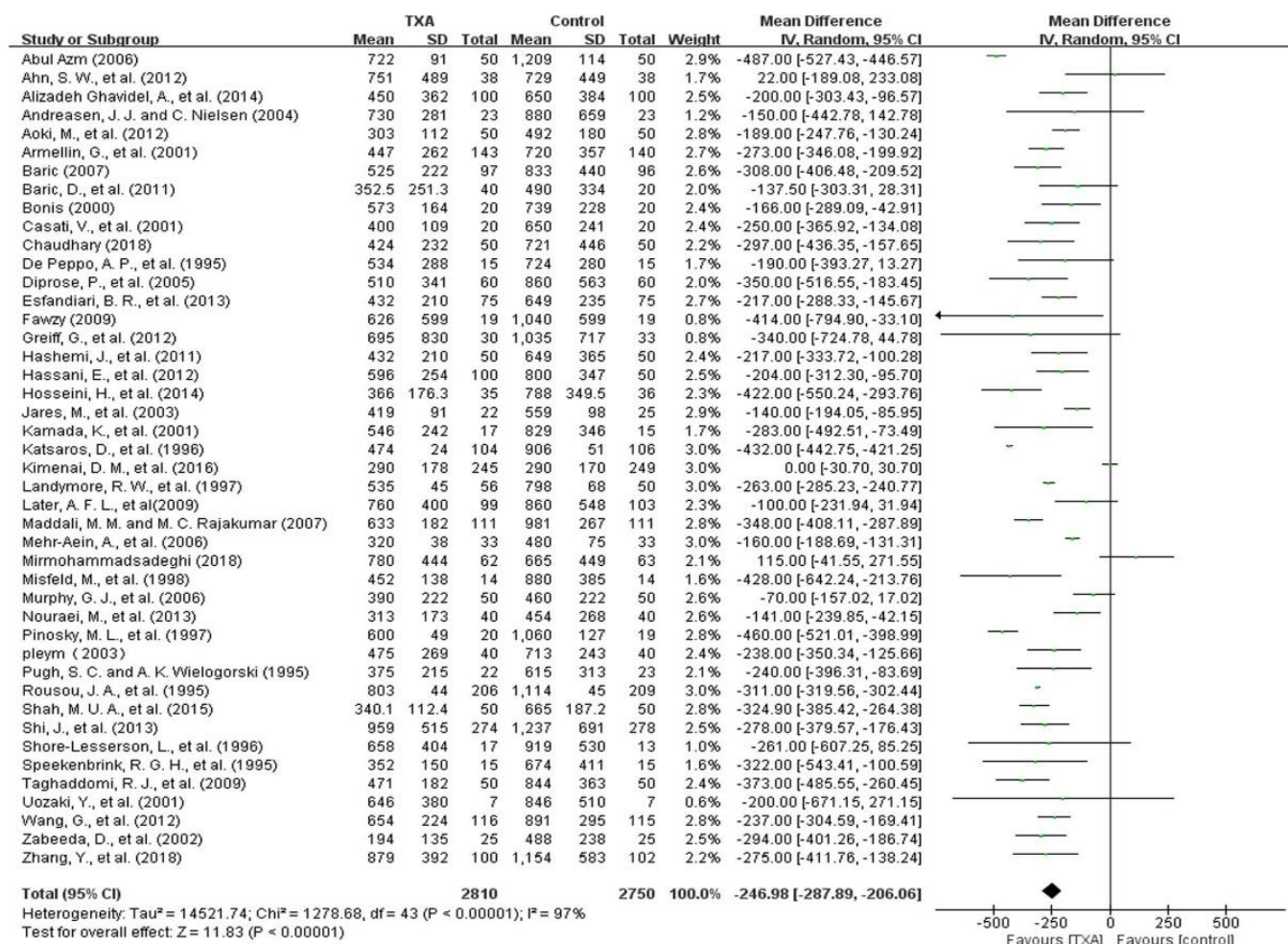


b Transfusion Volume for transfused patients



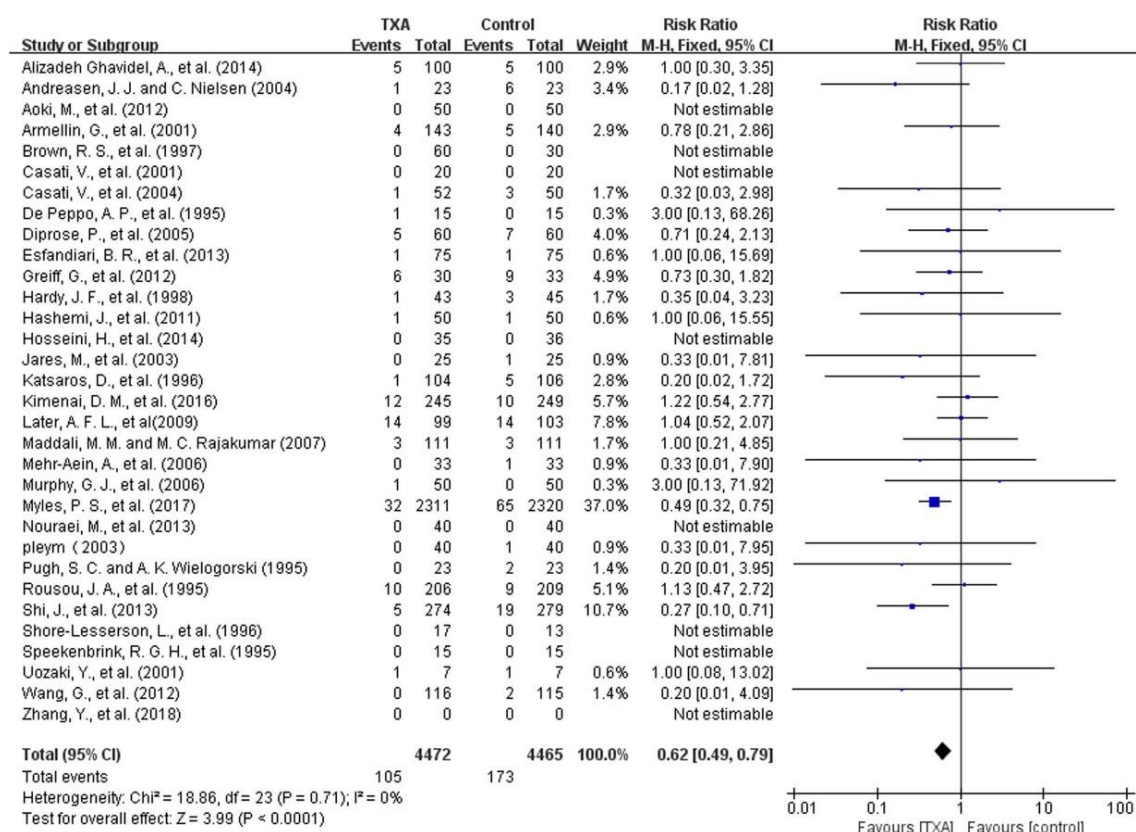
Εικόνα 9. Επίδραση της χορήγησης TXA στον όγκο μετάγγισης.

Μετεγχειρητική απώλεια αίματος εξέτασαν 44 δοκιμές με 5560 ασθενείς. Κατά μέσο όρο, η χορήγηση TXA μείωσε την μετεγχειρητική απώλεια αίματος κατά περίπου 247 ml ανά ασθενή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (MD – 246.98 ml, 95% CI – 287.89 - –206.06 ml, $p < 0.001$) (Εικόνα 10).



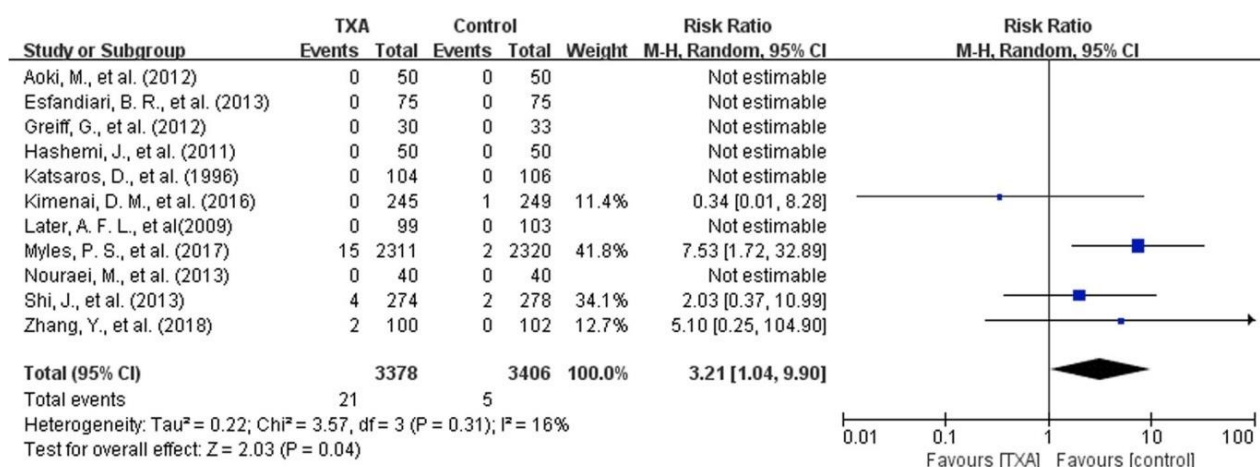
Εικόνα 10. Επίδραση της χορήγησης TXA στην μετεγχειρητική απώλεια αίματος.

Η επανεπέμβαση εξετάστηκε σε 32 δοκιμές με 8937 ασθενείς που ανέφεραν δεδομένα για επανεπέμβαση ανεξαρτήτως αιτίας. Η χορήγηση TXA μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο επανεπέμβασης κατά 38% (RR 0.62, 95% CI: 0.49-0.79, $p < 0.001$). Το συνολικό ποσοστό επανεπέμβασης ήταν 2.4% (105/4472) για τους ασθενείς που έλαβαν TXA και 3.9% (173/4465) για τους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου, με μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 0.01 (95% CI: 0.01-0.02) (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Επίδραση της χορήγησης TXA στην συνολική επανεπέμβαση.

Έντεκα δοκιμές με 6784 ασθενείς εξέτασαν τα δεδομένα για επιληπτικές κρίσεις. Η χρήση TXA συσχετίστηκε με 3.21 φορές αύξηση του κινδύνου επιληπτικών κρίσεων (RR 3.21, 95% CI: 1.04-9.90, $p = 0.04$). Το συνολικό ποσοστό επιληπτικών κρίσεων ήταν 0.62% (21/3378) για τους ασθενείς που έλαβαν TXA και 0.15% (5/3406) για τους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου, με αύξηση στον απόλυτο κίνδυνο 0.00 (95% CI 0.00-0.01) (Εικόνα 12).



Εικόνα 12. Επίδραση της χορήγησης TXA στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων.

Από την ανάλυση της ανασκόπησης δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα (29 μελέτες, 8970 ασθενείς, $p=0.20$), στο εγκεφαλικό επεισόδιο (32 μελέτες, 9257 ασθενείς, $p=0.50$), στο έμφραγμα του μυοκαρδίου (32 μελέτες, 8688 ασθενείς, $p=0.67$), στην πνευμονική εμβολή (18 μελέτες, 6587 ασθενείς, $p=0.60$) ή στη νεφρική δυσλειτουργία (19 μελέτες, 7210 ασθενείς, $p=0.92$) (Πίνακας 7).

Πίνακας 7. TXA έναντι ομάδας ελέγχου για θνησιμότητα και θρομβωτικά συμβάματα.

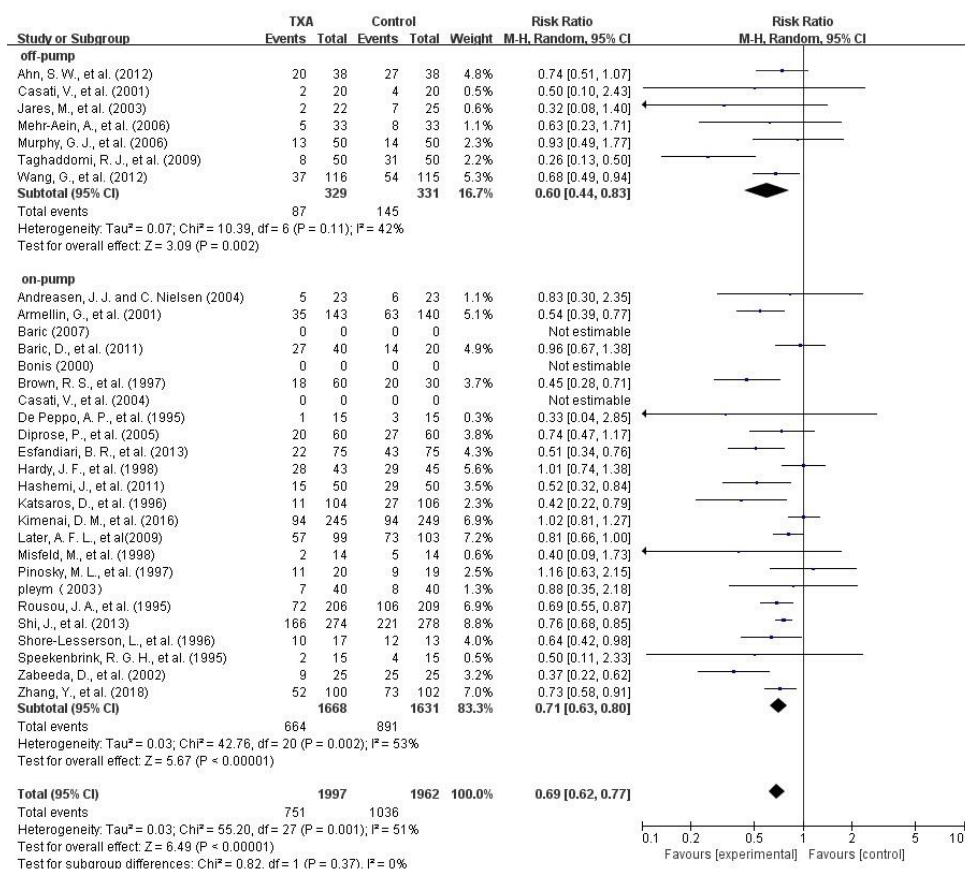
Σύμβαμα	n μελετών	n ασθενών	επίδραση*	p-value	ετερογένεια
Θνησιμότητα	29	8907	0.78 (0.54-1.14)	0.20	0%
Εγκεφαλικό	32	9257	0.88 (0.61-1.28)	0.50	0%
Έμφραγμα	32	8688	0.89 (0.77-1.04)	0.67	0%
Πνευμονική εμβολή	18	6587	1.08 (0.59-2.00)	0.60	0%
Νεφρική βλάβη	19	7210	0.99 (0.77-1.27)	0.92	0%

Για τα πρωτεύοντα αποτελέσματα, πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδων αποκλειστικά για το ποσοστό μετάγγισης, καθώς ο αριθμός των μελετών που παρείχαν δεδομένα για τον όγκο μετάγγισης ήταν ανεπαρκής.

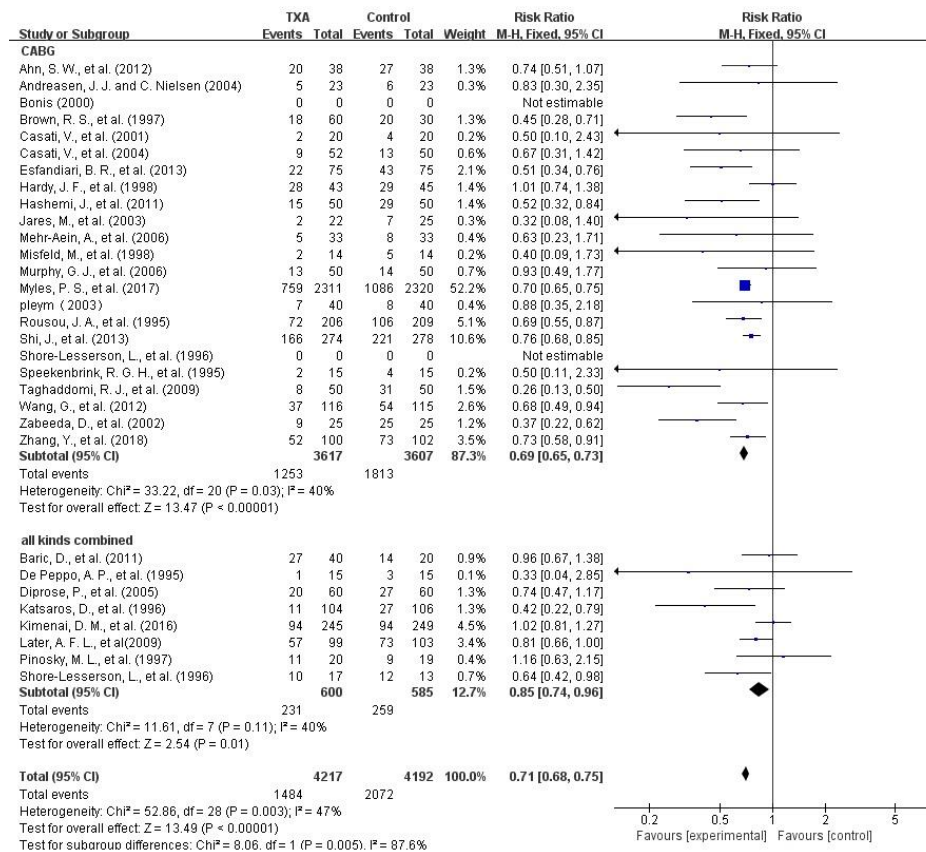
Αντίστοιχα, όσον αφορά τα δευτερεύοντα αποτελέσματα, ανάλυση υποομάδων διενεργήθηκε μόνο για τις επιληπτικές κρίσεις, καθώς αυτή ήταν η μοναδική ανεπιθύμητη ενέργεια για την οποία παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.

7 μελέτες που πραγματοποιήθηκαν χωρίς τη χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ($n=329$ ασθενείς) και 23 μελέτες στις οποίες εφαρμόστηκε καρδιοπνευμονική παράκαμψη ($n=1668$ ασθενείς) παρείχαν δεδομένα για το ρυθμό μετάγγισης. Η χρήση του TXA μείωσε σημαντικά την ανάγκη για αλλογενή μετάγγιση αίματος κατά 40% (RR 0.60, 95% CI: 0.44-0.83, $p=0.002$) για τις μελέτες χωρίς αντλία και 29% (RR 0.71, 95% CI 0.63-0.80, $p<0.001$) για τις μελέτες με αντλία (Εικόνα 13).

22 κλινικές δοκιμές εξέτασαν το ρυθμό μετάγγισης για την αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) και 8 δοκιμές για άλλους τύπους καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων. Τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η χρήση του TXA μειώνει σημαντικά την ανάγκη για αλλογενή μετάγγιση αίματος κατά 31% (RR 0.69, 95% CI: 0.65-0.73, $p<0.001$) για τις δοκιμές CABG και κατά 15% (RR 0.85, 95% CI: 0.74-0.96, $p=0.01$) για τις δοκιμές που περιελάμβαναν άλλα είδη καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων (Εικόνα 14).



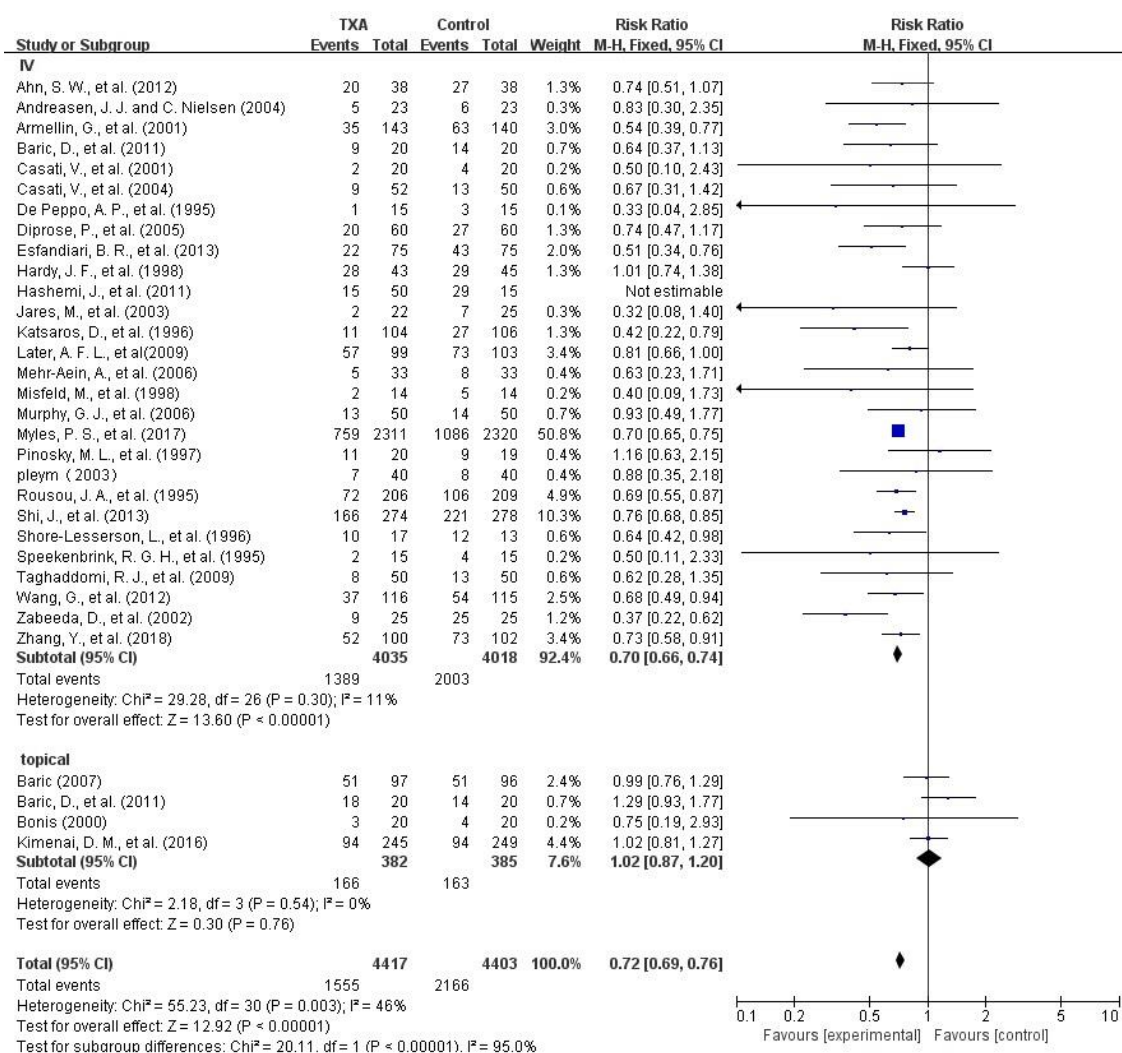
Εικόνα 13. Ανάλυση υπό-ομάδων (χωρίς αντλία vs. αντλία) στο ρυθμό μετάγγισης.



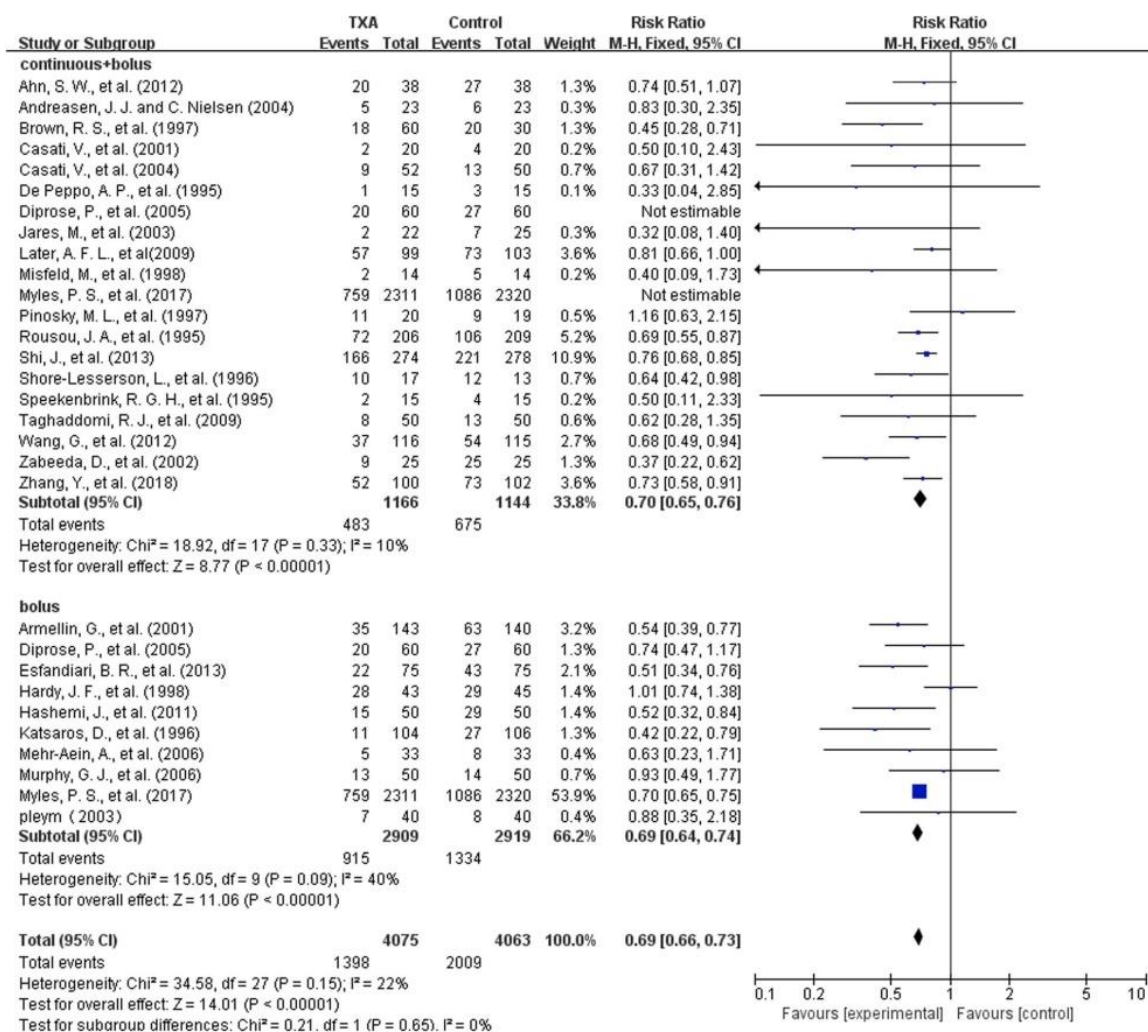
Εικόνα 14. Ανάλυση υπό-ομάδων (CABG vs. άλλοι τύποι επεμβάσεων) στο ρυθμό μετάγγισης.

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδων σε 28 δοκιμές με ενδοφλέβια χορήγηση και σε 4 δοκιμές με τοπική εφαρμογή TXA, όσον αφορά το ποσοστό μετάγγισης. Στην ενδοφλέβια χορήγηση, το TXA συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της ανάγκης για αλλογενή μετάγγιση αίματος κατά 30% (RR = 0,70, 95% CI: 0,66–0,74, $p < 0,001$). Αντίθετα, στην τοπική εφαρμογή δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανάγκη για μετάγγιση (RR = 1,02, 95% CI: 0,87–1,20, $p = 0,76$) (Εικόνα 15).

18 μελέτες με εφάπαξ + συνεχή έγχυση TXA ($n=2310$ ασθενείς) και 10 μελέτες ($n=5828$) με bolus χορήγηση TXA παρουσίασαν δεδομένα για τον ρυθμό μετάγγισης. Στην πρώτη περίπτωση η χορήγηση TXA μείωσε σημαντικά την ανάγκη για αλλογενή μετάγγιση αίματος κατά 30% (RR 0.70, 95% CI: 0.65-0.76, $p<0.001$) και στην δεύτερη περίπτωση κατά 31% (RR 0.69, 95% CI: 0.64 έως 0.74, $p<0.001$) (Εικόνα 16).

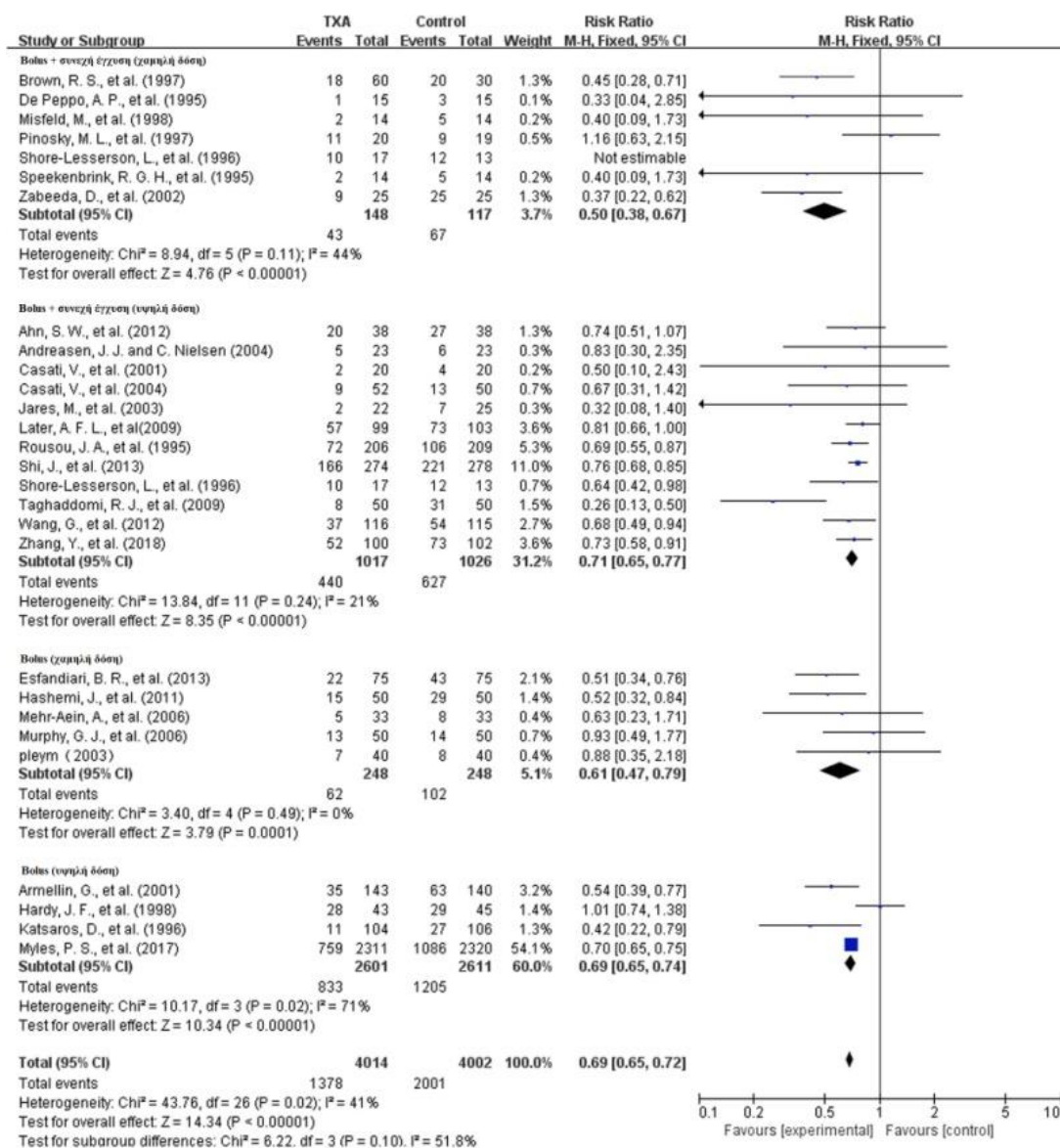


Εικόνα 15. Ανάλυση υπό-ομάδων (ενδοφλέβια vs. τοπική χορήγηση) στο ρυθμό μετάγγισης.



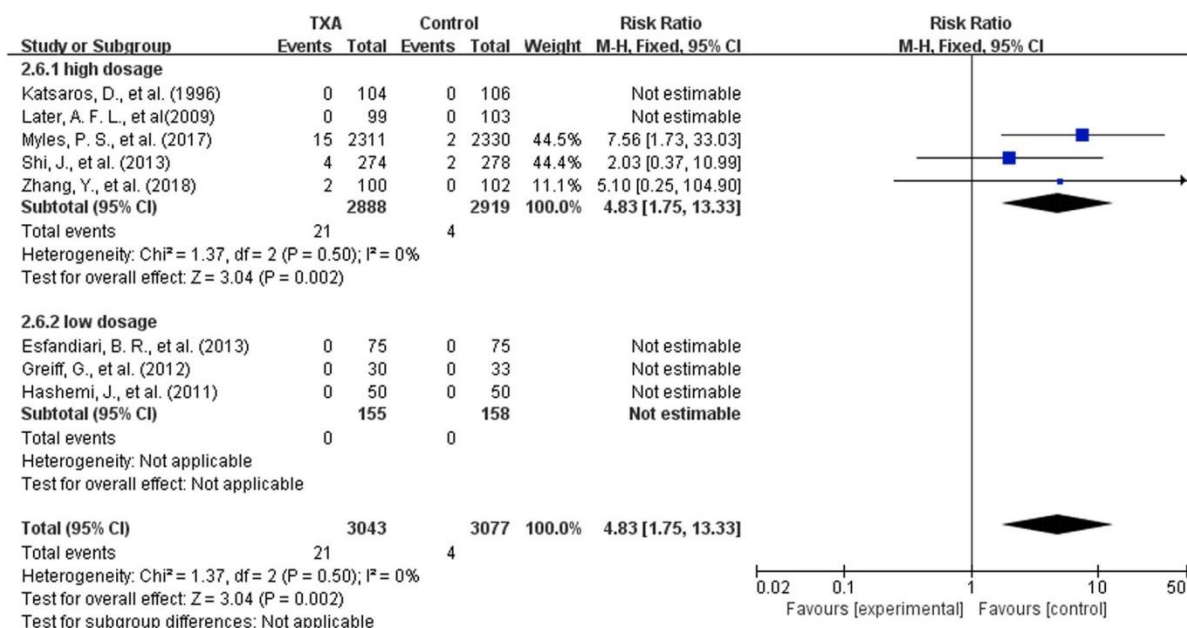
Εικόνα 16. Ανάλυση υπό-ομάδων (εφάπαξ vs. εφάπαξ+συνεχή έγχυση) στο ρυθμό μετάγγισης.

Για την bolus χορήγηση συν συνεχή έγχυση χαμηλής δόσης (≤ 10 mg/kg + 1 mg/kg/h), στις 6 δοκιμές με 265 ασθενείς, η χορήγηση TXA μείωσε σημαντικά την ανάγκη για αλλογενή μετάγγιση αίματος κατά 50% (RR 0.50, 95% CI: 0.38-0.67, $p < 0.001$). Στις 12 δοκιμές υψηλής δοσολογίας με 2043 ασθενείς, η χρήση TXA μείωσε σημαντικά την ανάγκη για αλλογενή μετάγγιση αίματος κατά 29% (RR 0.71, 95% CI: 0.65-0.71, $p < 0.001$). Για την έγχυση bolus χαμηλής δόσης (< 50 mg/kg) στις 5 δοκιμές με 496 ασθενείς, το TXA μείωσε σημαντικά την ανάγκη για αλλογενή μετάγγιση αίματος κατά 39% (RR 0.61, 95% CI: 0.47-0.79, $p < 0.001$). Στις 4 δοκιμές υψηλής δόσης με 5212 ασθενείς, η χρήση TXA μείωσε σημαντικά την ανάγκη για αλλογενή μετάγγιση αίματος κατά 31% (RR 0.69, 95% CI: 0.65-0.74, $p < 0.001$) (Εικόνα 17).



Εικόνα 17. Ανάλυση υπό-ομάδων [εφάπαξ (χαμηλή & υψηλή) vs. εφάπαξ+συνεχή έγχυση (χαμηλή & υψηλή)] στον ρυθμό αλλογενούς μετάγγισης αίματος.

8 μελέτες παρείχαν δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων. Αναλύθηκαν 5 μελέτες με σχήμα υψηλής δόσης (bolus και bolus + συνεχή έγχυση) και 3 μελέτες με σχήμα χαμηλής δόσης (bolus και bolus + συνεχή έγχυση). Στις 5 δοκιμές υψηλής δόσης με 5807 ασθενείς, η χρήση TXA αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων κατά 4.83 φορές (RR 4.83, 95% CI: 1.75-13.33, $p = 0.002$). Στις 3 δοκιμές χαμηλής δόσης με 313 ασθενείς, δεν εμφανίστηκε κανένα επεισόδιο επιληπτικής κρίσης σε καμία από τις δοκιμές και η επίδραση της χαμηλής δόσης TXA δεν μπορούσε να αξιολογηθεί (Εικόνα 18).



Εικόνα 18. Ανάλυση υπό-ομάδων (υψηλή δόση vs. χαμηλή δόση) στη συχνότητα εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων.

6.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Βάσει της ανασκόπησης το TXA σχετίζεται με σημαντική μείωση της απώλειας αίματος, της ανάγκης για μετάγγιση και του ποσοστού επανεπέμβασης σε ενήλικους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Παράλληλα, φαίνεται ότι η δράση του είναι αποτελεσματική τόσο σε επεμβάσεις που πραγματοποιούνται με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας όσο και σε εκείνες χωρίς αυτήν. Παρότι οι ασθενείς χωρίς CPB δεν υποβάλλονται σε εξωσωματική κυκλοφορία, παραμένουν εκτεθειμένοι στη χορήγηση ηπαρίνης και πρωταμίνης, καθώς και σε σημαντικό χειρουργικό τραύμα, γεγονός που υποδηλώνει ότι ενδέχεται να αποκομίζουν ισοδύναμο ή και μεγαλύτερο όφελος από τη χρήση TXA σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε CPB.

Η χορήγηση TXA δεν κατέδειξε καμία τάση αύξησης του κινδύνου θρομβωτικών επεισοδίων και δεν συσχετίστηκε με νεφρική βλάβη. Ωστόσο, το TXA αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων. Σύμφωνα με τα δεδομένα, οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν σπάνιο σύμπτωμα στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. 7 από τις 11 μελέτες που ανέφεραν δεδομένα για το συγκεκριμένο σύμπτωμα δεν ανέφεραν κανένα επεισόδιο επιληπτικής κρίσης τόσο στην ομάδα του TXA όσο και στην ομάδα ελέγχου. Στις άλλες 4 μελέτες, οι κρίσεις εμφανίστηκαν με συχνότητα 0.20-1.08%. Σε μια μελέτη παρατήρησης 12.195 καρδιοχειρουργικών ασθενών, το σύμπτωμα της επιληπτικής κρίσης δεν εμφανίστηκε σε κανέναν από τους 886 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και εμφανίστηκε στους 80 από τους

9642 ασθενείς (0.83%) που έλαβαν TXA [Couture et al., 2017]. Σε μεταανάλυση των Takagai et al., [2017] για τη συσχέτιση μεταξύ TXA και επιληπτικών κρίσεων σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις συμπεριλήφθηκαν 16 μελέτες με 45.235 ασθενείς. Στη μεταανάλυση αυτή φάνηκε ότι η θεραπεία με TXA συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων (OR = 4.13; 95% CI: 2.59-6.57; $p < 0,001$).

Η ενδοφλέβια χορήγηση TXA συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του ποσοστού μετάγγισης κατά 30%, ενώ η τοπική εφαρμογή δεν φάνηκε να περιορίζει την ανάγκη για μετάγγιση αίματος. Το εύρημα αυτό ενισχύεται και από μελέτες που συνέκριναν τη συνδυασμένη ενδοφλέβια και τοπική χορήγηση TXA με την αποκλειστικά ενδοφλέβια χορήγηση. Ειδικότερα, στη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Taksaudom et al., χορηγήθηκε 1 g τοπικού TXA στην περικαρδιακή κοιλότητα επιπλέον ενδοφλέβιας έγχυσης 1 mg/kg/h στην ομάδα παρέμβασης, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε μόνο την ενδοφλέβια αγωγή. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της μετεγχειρητικής απώλειας αίματος, ενώ το ποσοστό μετάγγισης ήταν υψηλότερο στην ομάδα παρέμβασης (75,6% έναντι 70,6%). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και στη μελέτη των Spegar et al., όπου η προσθήκη 2,5 g τοπικού TXA σε ενδοφλέβιο σχήμα δεν προσέφερε επιπλέον όφελος. Συνολικά, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η τοπική χορήγηση TXA, είτε ως μοναδική θεραπευτική προσέγγιση είτε σε συνδυασμό με ενδοφλέβια χορήγηση, δεν φαίνεται να μειώνει αποτελεσματικά την αιμορραγία ή τις ανάγκες μετάγγισης και απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση πριν τεκμηριωθεί η χρήση της στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Τόσο η χορήγηση TXA με εφάπαξ δόση (bolus) όσο και ο συνδυασμός bolus με συνεχή έγχυση οδήγησαν σε σημαντική μείωση του ποσοστού μετάγγισης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η αποτελεσματικότητα των δύο σχημάτων ήταν παρόμοια, καθώς ο συνδυασμός bolus και συνεχούς έγχυσης (RR=0,70) δεν εμφάνισε πλεονέκτημα έναντι της αποκλειστικής χορήγησης bolus (RR=0,69). Αντίστοιχα, σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Imtiaz et al., στην οποία 137 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) έλαβαν είτε bolus χορήγηση είτε συνεχή έγχυση 30 mg/kg TXA, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ως προς την απώλεια αίματος ή τις ανάγκες μετάγγισης. Συνολικά, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα δύο θεραπευτικά σχήματα παρουσιάζουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα.

Η ανάλυση των υποομάδων έδειξε ότι η χορήγηση TXA σε χαμηλή δόση, είτε ως εφάπαξ δόση (bolus) είτε σε συνδυασμό με συνεχή έγχυση, συνέβαλε αποτελεσματικά στη μείωση των αναγκών για μετάγγιση. Επιπλέον, η χαμηλή δόση εμφάνισε συγκρίσιμη ή και

μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ως προς τον περιορισμό των μεταγγίσεων σε σχέση με τα σχήματα υψηλής δόσης.

Όπως προαναφέρθηκε, η χορήγηση TXA συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο, η ανάλυση υποομάδων έδειξε ότι ο αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε αποκλειστικά σε ασθενείς που έλαβαν υψηλές δόσεις, ενώ δεν καταγράφηκαν κρίσεις σε όσους έλαβαν χαμηλή δόση TXA. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι χαμηλές δόσεις επαρκούν για τη μείωση των αναγκών μετάγγισης, με παράλληλα χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σπασμών. Αν και αρκετές μελέτες συνέκριναν άμεσα τα σχήματα υψηλής και χαμηλής δόσης ως προς τις μεταγγίσεις, τη μετεγχειρητική απώλεια αίματος και την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, η έλλειψη ενιαίου ορισμού για τις «υψηλές» και «χαμηλές» δόσεις περιόρισε τη δυνατότητα άμεσης σύγκρισης των αποτελεσμάτων.

Σε 6 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) που συγκρίνουν τον ρυθμό μετάγγισης μεταξύ σχήματος υψηλής και χαμηλής δόσης [Dincq et al., 2010; Du et al., 2014; Jiménez et al., 2011; Karski et al., 1998; Lambert et al., 1998; Sigaut et al., 2014; Karski et al., 1995; Waldow et al., 2013] καμία δεν κατέδειξε σημαντική μείωση στον ρυθμό μετάγγισης στην ομάδα υψηλής δόσης. Μικρότερος αριθμός μελετών παρείχε δεδομένα σχετικά με τον όγκο των μεταγγίσεων και, αντίστοιχα, δεν καταγράφηκε σημαντική μείωση στη χορήγηση αλλογενών συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων στην ομάδα που έλαβε υψηλές δόσεις TXA [Du et al., 2014; Sigaut et al., 2014]. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών.

Τα αποτελέσματα σχετικά με την απώλεια αίματος μετεγχειρητικά δεν είναι πλήρως ομόφωνα. 5 από τις 8 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που συνέκριναν την απώλεια αίματος μεταξύ σχήματος υψηλής και χαμηλής δόσης [Dincq et al., 2010; Du et al., 2014; Jiménez et al., 2011; Karski et al., 1998; Lambert et al., 1998; Sigaut et al., 2014; Karski et al., 1995; Waldow et al., 2013] δεν ανέφεραν διαφορά στην απώλεια αίματος [Dincq et al., 2010; Du et al., 2014; Lambert et al., 1998; Karski et al., 1995; Waldow et al., 2013]. Οι Karski et al. [1998] συνέκριναν τρία δοσολογικά σχήματα TXA (50, 100 και 150 mg/kg) και παρατήρησαν σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια αίματος στην ομάδα που έλαβε 50 mg/kg. Παρόμοια, οι Jiménez et al. [2011] ανέφεραν σημαντική μείωση της αιμορραγίας σε ασθενείς που έλαβαν 80 mg/kg σε σύγκριση με όσους έλαβαν 40 mg/kg. Αντίστοιχα, οι Sigaut et al. [2014] έδειξαν ότι η χορήγηση υψηλότερης δόσης TXA (30 mg/kg ακολουθούμενα από 16 mg/kg/h) οδήγησε σε σημαντικά μικρότερη απώλεια αίματος σε σχέση με χαμηλότερο δοσολογικό σχήμα (10 mg/kg και 1 mg/kg/h).

Σε καμία από τις 3 μελέτες που παρουσίασαν δεδομένα για την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων [Du et al., 2014; Jiménez et al., 2011; Sigaut et al., 2014] δεν φάνηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας υψηλής και χαμηλής δόσης. Οι Jiménez et al., [2011] ανέφεραν ότι επιληπτικές κρίσεις εμφάνισαν 2/80 ασθενείς στην ομάδα υψηλής δόσης και 0/80 στην ομάδα χαμηλής δόσης. Αντίστοιχα, οι Sigaut et al., [2014] ανέφεραν 3/285 ασθενείς στην ομάδα υψηλής δόσης και 1/284 ασθενείς στην ομάδα χαμηλής δόσης και οι Du et al., [2014], 1/87 στην ομάδα 30 mg/kg + 16 mg/kg/h και 1/88 στην ομάδα 10 mg/kg + 2 mg/kg/h. Έτσι φαίνεται ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων TXA προσφέρει περιορισμένο επιπλέον όφελος ως προς τη μείωση των αναγκών για μετάγγιση και τείνει να προκαλεί περισσότερες επιληπτικές κρίσεις. Ωστόσο, ενδέχεται να υπερέχει έναντι των χαμηλών δόσεων όσον αφορά στη μείωση της απώλειας.

Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι οι συγκεντρώσεις TXA που απαιτούνται για την αναστολή της ινωδόλυσης, της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την πλασμίνη και τις αύξησης του σχηματισμού θρομβίνης είναι 10 µg/ml, 16 µg/ml και 126 µg/ml αντίστοιχα [Andersson et al., 1968; Soslaw et al., 1991; Dowd et al., 2002; Stief, 2012]. Συγκέντρωση TXA ίση με 10 µg/ml επιτυγχάνει περίπου 80% αναστολή της δράσης του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου, ενώ για πλήρη αναστολή απαιτείται συγκέντρωση της τάξης των 100 µg/ml. [Sharma et al., 2012]. Είναι πιθανό η χορήγηση TXA σε χαμηλή δόση (bolus 10 mg/kg + 1 mg/kg/h) να επαρκεί για την επίτευξη του μεγαλύτερου μέρους της θεραπευτικής του δράσης και το αποτέλεσμα που προστίθεται από το σχήμα υψηλής δόσης να μην είναι αρκετά μεγάλο για να μειώσει περαιτέρω τις απαιτήσεις μετάγγισης. Ενδέχεται ωστόσο να συμβάλλει σε περαιτέρω περιορισμό της απώλειας αίματος.

Τα ευρήματα δείχνουν ότι η ταξινόμηση των ασθενών με βάση τον κίνδυνο αιμορραγίας και ανάγκης μετάγγισης μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για την πιο στοχευμένη και εξατομικευμένη επιλογή της δοσολογίας του TXA. Οι Sigaut et al., [2014], δεν παρατήρησαν διαφορά στις απαιτήσεις μετάγγισης μεταξύ της ομάδας υψηλής και χαμηλής δόσης TXA, αλλά στην ανάλυση υποομάδων για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο μετάγγισης παρατήρησαν σημαντική μείωση στον όγκο μετάγγισης στην ομάδα υψηλής δόσης. Ωστόσο η παραπάνω θεωρία απαιτεί περαιτέρω έρευνες.

Συμπερασματικά, το TXA φαίνεται να μειώνει σημαντικά την περιεγχειρητική αιμορραγία και τις ανάγκες για μετάγγιση σε ενήλικους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων, με εξαίρεση την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Ο κίνδυνος αυτός εμφανίζεται κυρίως σε πρωτόκολλα χορήγησης

υψηλών ενδοφλέβιων δόσεων. Επιπλέον, η υψηλή δόση δεν φαίνεται να προσφέρει επιπρόσθετη μείωση στον ρυθμό μετάγγισης, ενώ σχετίζεται με σαφώς αυξημένη τάση εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων σε σύγκριση με τη χαμηλή δόση TXA. Με βάση τα παραπάνω η χαμηλή δόση TXA (ένεση bolus <50 mg/kg, ή 10 mg/kg + 1mg/kg/h) προτείνεται ως η καταλληλότερη επιλογή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις συνδέονται διαχρονικά με αυξημένο κίνδυνο διεγχειρητικής αιμορραγίας, η οποία επιβαρύνει σημαντικά τη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα και την ανάγκη για αλλογενείς μεταγγίσεις. Η ενεργοποίηση της ινωδόλυσης, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, αποτελεί βασικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό που συμβάλλει στην εκδήλωση αιμορραγίας. Στο πλαίσιο αυτό, η αντινωδολυτική θεραπεία έχει καθιερωθεί ως αναπόσπαστο τμήμα της σύγχρονης καρδιοχειρουργικής πρακτικής.

Το τρανεξαμικό οξύ, ως συνθετικό παράγωγο της λυσίνης, δρα μέσω της αναστρέψιμης και ανταγωνιστικής αναστολής της σύνδεσης του πλασμινογόνου με το ινώδες, περιορίζοντας τον σχηματισμό και τη δράση της πλασμίνης. Η βιβλιογραφία που ανασκοπήθηκε στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία καταδεικνύει με συνέπεια ότι η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς μειώνει την απώλεια αίματος, τις ανάγκες για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και την πιθανότητα επανεπέμβασης λόγω αιμορραγίας. Άλλωστε, οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση αιμορραγίας ασθενών συνιστούν τη συνήθη χρήση του τρανεξαμικού οξέος για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ενηλίκων.

Ωστόσο, παρά την τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητά του, παραμένουν ανοιχτά ερωτήματα αναφορικά με το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα του τρανεξαμικού οξέος. Οι υψηλότερες δόσεις φαίνεται να επιτυγχάνουν οριακά μεγαλύτερη μείωση της αιμορραγίας, συνοδεύονται όμως από αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως μετεγχειρητικών επιληπτικών κρίσεων. Ο κίνδυνος αυτός είναι δοσοεξαρτώμενος και επηρεάζεται από επιπρόσθετους παράγοντες, όπως η διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, η νεφρική δυσλειτουργία και η προχωρημένη ηλικία. Παράλληλα, αν και έχει διατυπωθεί θεωρητικός προβληματισμός σχετικά με την πιθανή προθρομβωτική δράση του τρανεξαμικού οξέος, τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα και οι μετα-ανάλυσεις δεν υποστηρίζουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε ασθενείς χωρίς ενεργό θρομβωτικό νόσημα.

Η έννοια της εξατομικευμένης διαχείρισης της αιμόστασης αποκτά ιδιαίτερη σημασία, ιδίως υπό το πρίσμα της μεταβλητότητας της ινωδολυτικής απάντησης μεταξύ των ασθενών. Η χρήση σύγχρονων μεθόδων point-of-care, όπως η θρομβοελαστογραφία και η περιστροφική θρομβοελαστομετρία, μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη αναγνώριση των ασθενών που αναμένεται να ωφεληθούν περισσότερο από την αντινωδολυτική θεραπεία και στη μείωση της άσκοπης έκθεσης σε υψηλές δόσεις.

Συμπερασματικά, το τρανεξαμικό οξύ αποτελεί έναν αποτελεσματικό και γενικά ασφαλή αντινωδολυτικό παράγοντα στην καρδιοχειρουργική, με σαφή οφέλη στη μείωση της αιμορραγίας και των μεταγγίσεων. Η ορθολογική χρήση του, στο πλαίσιο οργανωμένων στρατηγικών διαχείρισης αιμορραγίας ασθενών και η προσεκτική επιλογή της δόσης, είναι καθοριστικής σημασίας για τη μεγιστοποίηση του κλινικού οφέλους και την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εστιάσουν στη βελτιστοποίηση των δοσολογικών σχημάτων και στην εξατομίκευση της θεραπείας ενισχύοντας περαιτέρω την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χρήσης του τρανεξαμικού οξέος στην καρδιοχειρουργική.

Με βάση τα ευρήματα της παρούσας εργασίας οι κλινικές εφαρμογές του TXA στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις συνοψίζονται στα παρακάτω:

1. Χορήγηση (χρονικά)

Η βέλτιστη χρονική στιγμή χορήγησης του TXA στην καρδιοχειρουργική εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας (Boer et al., 2018). Τα περισσότερα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν τη χορήγηση δόσης εφόδου πριν από τη χειρουργική τομή, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Ορισμένα σχήματα περιλαμβάνουν επίσης επιπλέον δόση στο κύκλωμα της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (Myles et al., 2017). Οι Zufferey et al. διεξήγαγαν τυχαιοποιημένη μελέτη συγκρίνοντας διαφορετικές στρατηγικές ως προς τον χρόνο χορήγησης του TXA στην καρδιοχειρουργική. Διαπίστωσαν ότι η έναρξη της χορήγησης TXA πριν από την τομή του δέρματος ήταν αποτελεσματικότερη στη μείωση της απώλειας αίματος σε σύγκριση με τη χορήγηση μετά τη δόση ηπαρίνης (Zufferey et al., 2006).

2. Διάρκεια χορήγησης και στρατηγικές διατήρησης αίματος

Η διάρκεια της έγχυσης του TXA αποτελεί έναν ακόμη σημαντικό παράγοντα. Ενώ πολλά πρωτόκολλα συνεχίζουν την έγχυση μόνο έως το τέλος της επέμβασης, ορισμένες μελέτες έχουν διερευνήσει την παρατεταμένη μετεγχειρητική χορήγηση. Οι Chakravarthy et al. μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της μετεγχειρητικής έγχυσης TXA για 12 ώρες μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση και διαπίστωσαν ότι ήταν αποτελεσματική στη περαιτέρω μείωση της απώλειας αίματος και των αναγκών μετάγγισης (Chakravarthy et al., 2012). Ωστόσο, το TXA θα πρέπει να θεωρείται ως ένα μόνο στοιχείο μιας ολοκληρωμένης στρατηγικής διαχείρισης αίματος στην καρδιοχειρουργική. Η χρήση του θα πρέπει να ενσωματώνεται με άλλα μέτρα, όπως η προεγχειρητική αντιμετώπιση της αναιμίας, η διεγχειρητική ανάκτηση αίματος και τα οργανωμένα πρωτόκολλα μετάγγισης (Putaggio et al., 2023). Οι Gross et al. περιέγραψαν μια πολυεπιστημονική προσέγγιση για

τη διατήρηση αίματος στην καρδιοχειρουργική, η οποία περιελάμβανε τυποποιημένη χορήγηση TXA παράλληλα με άλλες παρεμβάσεις, όπως εξετάσεις πήξης point-of-care και αλγορίθμους μετάγγισης (Gross et al., 2015). Η ολοκληρωμένη αυτή προσέγγιση οδήγησε σε σημαντική μείωση της χρήσης προϊόντων αίματος και του σχετικού κόστους.

3. Δοσολογικά σχήματα και ειδικοί πληθυσμοί

Παρότι έχουν μελετηθεί διάφορα δοσολογικά σχήματα του TXA στην καρδιοχειρουργική, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν όλο και περισσότερο την αποτελεσματικότητα χαμηλότερων δόσεων σε σύγκριση με εκείνες που χρησιμοποιούνταν παραδοσιακά. Η μελέτη OPTIMAL έδειξε ότι ένα χαμηλής δόσης σχήμα (δόση εφόδου 15 mg/kg και δόση συντήρησης 4,5 mg/kg/ώρα) ήταν μη κατώτερο σε σχέση με υψηλότερες δόσεις ως προς τη μείωση των αναγκών μετάγγισης (Shi et al., 2022). Το εύρημα αυτό, σε συνδυασμό με την ανάλυση των Zufferey et al., η οποία υποδεικνύει επαρκές αντινωδολυτικό αποτέλεσμα με δόση εφόδου 20 mg/kg (Zufferey et al., 2021), καθώς και με τη μελέτη των Koster et al., που κατέδειξε αποτελεσματικότητα με εφάπαξ bolus 15 mg/kg σε χειρουργική βαλβίδων (Koster et al., 2024), υποδηλώνει ότι οι χαμηλότερες δόσεις ενδέχεται να επιτυγχάνουν βέλτιστα αποτελέσματα περιορίζοντας παράλληλα τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν και ορισμένες μελέτες έχουν δείξει μεγαλύτερη μείωση της απώλειας αίματος με υψηλότερες δόσεις, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένα ώστε να αναδειχθεί κάποιο συγκεκριμένο σχήμα ως σαφώς ανώτερο (Sigaut et al., 2014).

Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα δοσολογικά σχήματα κυμαίνονται από χαμηλές δόσεις (δόση εφόδου 10 mg/kg ακολουθούμενη από έγχυση 1 mg/kg/ώρα) έως υψηλές δόσεις (δόση εφόδου 30 mg/kg ακολουθούμενη από έγχυση 16 mg/kg/ώρα), με διάφορα ενδιάμεσα πρωτόκολλα να παρουσιάζουν επίσης κλινική αποτελεσματικότητα. Η επιλογή μεταξύ υψηλής και χαμηλής δόσης θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς και τον τύπο της επέμβασης. Τα σχήματα υψηλής δόσης (δόση εφόδου 30 mg/kg ακολουθούμενη από έγχυση 16 mg/kg/ώρα) γενικά συνιστώνται για πολύπλοκες επεμβάσεις με παρατεταμένους χρόνους καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, επανεπεμβάσεις καρδιοχειρουργικής, επεμβάσεις με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. χειρουργική αορτής, επεμβάσεις σε πολλαπλές βαλβίδες), ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. προεγχειρητική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ηπατική δυσλειτουργία)

Τα δοσολογικά σχήματα χαμηλής δόσης (δόση εφόδου 10 mg/kg ακολουθούμενη από έγχυση 1 mg/kg/ώρα) ενδέχεται να είναι καταλληλότερα για επεμβάσεις χαμηλότερου κινδύνου (π.χ. μεμονωμένη αορτοστεφανιαία παράκαμψη), ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων, ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Η λήψη αποφάσεων θα πρέπει επίσης να λαμβάνει υπόψη την εμπειρία του εκάστοτε κέντρου και τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα (Sigaut et al., 2014; Abul-Azm et al., 2006). Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να καθοδηγεί τις κατάλληλες προσαρμογές της δόσης (Jerath et al., 2018). Σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου, ιδίως σε επεμβάσεις με παρατεταμένους χρόνους καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ή σε πολύπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις, η παράταση της μετεγχειρητικής έγχυσης έως και 12 ώρες ενδέχεται να προσφέρει πρόσθετα οφέλη. Ωστόσο, η απόφαση αυτή θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τον κίνδυνο αιμορραγίας και τις ενδεχόμενες αντενδείξεις. Η συστηματική παρακολούθηση των κλινικών εκβάσεων και της συμμόρφωσης στα πρωτόκολλα αποτελεί βασική προϋπόθεση για τη συνεχή βελτίωση της ποιότητας και τη βέλτιστη κλινική αποτελεσματικότητα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρήση του τρανεξαμικού οξέος ως αντινωδολυτικού παράγοντα σε καρδιοχειρουργικά περιστατικά

Ειρήνη Αθανασοπούλου

Σκοπός: Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε με σκοπό τη συστηματική ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ενδοφλέβιας και ενδοπερικαρδιακής χορήγησης τρανεξαμικού οξέος (TXA), καθώς και τη σύνθεση των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα που συνδυάζει μέγιστη αποτελεσματικότητα με τις λιγότερες ανεπιθύμητες εκβάσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε ηλεκτρονική αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων για τον εντοπισμό δυνητικά κατάλληλων μελετών, χρησιμοποιώντας σχετικούς όρους αναζήτησης. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν: (i) τη μετεγχειρητική απώλεια αίματος (θωρακικοί σωλήνες παροχέτευσης τις πρώτες 24 ώρες) και τη σύνθετη επίπτωση ενδονοσοκομειακής θνητότητας και νοσηρότητας, (ii) τις εκβάσεις που σχετίζονται με τη μετάγγιση, συμπεριλαμβανομένου του ποσοστού μετάγγισης (ποσοστό ασθενών που υποβλήθηκαν σε μετάγγιση αίματος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας) και του όγκου μετάγγισης (ποσότητα αίματος που μεταγγίσθηκε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας).

Αποτελέσματα: Η αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων ανέδειξε συνολικά (i) 23 μελέτες με 27.729 ασθενείς, (ii) 7 μελέτες με 692 ασθενείς και (iii) 49 μελέτες με 10.591 ασθενείς. Η ενδοφλέβια χορήγηση TXA μείωσε σημαντικά τη μετεγχειρητική απώλεια αίματος στους ενήλικες τόσο στις 8 ώρες [130,52 mL (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 97,59–163,46), $p < 0,001$] όσο και στις 24 ώρες [210,37 mL (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 139,46–281,27), $p < 0,001$] μετεγχειρητικά, καθώς και τον συνολικό όγκο μετεγχειρητικής αιμορραγίας στα παιδιατρικά περιστατικά [1,95 mL/kg (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,98–2,92), $p < 0,001$]. Ωστόσο, η ενδοφλέβια χορήγηση TXA δεν επηρέασε τη σύνθετη επίπτωση μετεγχειρητικής θνητότητας και νοσηρότητας ούτε στους ενήλικες [RR 1,21 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,71–2,08), $p = 0,480$] ούτε στα παιδιά [RR 1,03 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,23–4,52), $p = 0,970$] κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Η ενδοπερικαρδιακή χορήγηση TXA συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της απώλειας αίματος κατά το πρώτο 24ωρο σε όλες τις συμπεριληφθείσες μελέτες [343,56 mL (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 316,41–370,72), $p = 0,005$]. Συνολικά, το TXA μείωσε σημαντικά το ποσοστό μετάγγισης [RR 0,71 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,65–0,78), $p < 0,001$], αλλά συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο

κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων [RR 3,21 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,04–9,90), $p = 0,04$].

Συμπεράσματα: Η ενδοφλέβια χορήγηση TXA μειώνει σημαντικά τον συνολικό όγκο της μετεγχειρητικής αιμορραγίας τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, ενώ η ενδοπερικαρδιακή χορήγηση TXA μειώνει αποτελεσματικά τη μετεγχειρητική αιμορραγία. Το TXA είναι αποτελεσματικό στη μείωση των αναγκών μετάγγισης σε όλα τα είδη καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων. Η χαμηλή ενδοφλέβια δόση φαίνεται να αποτελεί την προτιμότερη επιλογή, καθώς είναι εξίσου αποτελεσματική με τα σχήματα υψηλής δόσης στη μείωση των μεταγγίσεων, χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων.

Λέξεις-κλειδιά: Αιμορραγία, καρδιοχειρουργική, μετα-ανάλυση, τρανεξαμικό οξύ, μετάγγιση, επιληπτική κρίση

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abrishami A, Chung F, Wong J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2009;56(03):202–212
2. Abul-Azm A, Abdullah KM. Effect of topical tranexamic acid in open heart surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23(05):380–384
3. Ahn SW, Shim JK, Youn YN, et al. Effect of tranexamic acid on transfusion requirement in dual antiplatelet-treated anemic patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Circ J*. 2012;76:96–101.
4. Alderman EL, Levy JH, Rich JB, et al. Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(05):716–730
5. Ali IM, Landymore RW. The use of tranexamic acid in cardiac operations [10]. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107(5):1377.
6. Ali Shah MU, Asghar MI, Siddiqi R, Chaudhri MS, Janjua AM, Iqbal A. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative bleeding in open-heart surgery: myth or fact? *J Coll Physicians Surg Pak* 2015;25(03):161–165
7. Alizadeh Ghavidel A, Totonchi Z, Chitsazan M, Dehaki MG, Jalili F, Farsad F, et al. Safety and efficacy of caproamin fides and tranexamic acid versus placebo in patients undergoing coronary artery revascularization. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014;6(3):197–202.
8. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM: Tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93:1577–85
9. Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM: A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J* 2014; 96-B:1005–15
10. Amour J, Garnier M, Szymezak J, et al. Prospective observational study of the effect of dual antiplatelet therapy with tranexamic acid treatment on platelet function and bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2016;117:749–57.
11. Andersson L, Nilsson IM, Colleen S, Granstrand B, Melander B. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann N Y Acad Sci*. 1968;146(2):642–58.

12. Andreasen JJ, Nielsen C. Prophylactic tranexamic acid in elective, primary coronary artery bypass surgery using cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(2):311–7.
13. Aoki M, Okawa Y, Goto Y, Ogawa S, Baba H. Local administration of tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2012;20(6):658–62.
14. Armellini G, Casella S, Guzzinati S, Pasini L, Marcassa A, Giron G. Tranexamic acid in aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001;15(3):331–5.
15. Aronson DL, Chang P, Kessler CM: Platelet-dependent thrombin generation after in vitro fibrinolytic treatment. *Circulation* 1992; 85:1706–12
16. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):Cd001245.
17. Bajzar L, Jain N, Wang P, Walker JB: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: Not just an inhibitor of fibrinolysis. *Crit Care Med* 2004; 32(suppl 5):S320–4
18. Baric D, Biocina B, Unic D, et al. Topical use of antifibrinolytic agents reduces postoperative bleeding: a double-blind, prospective, randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(03): 366–371, discussion 371
19. Baric D, Unic D, Rudez I, Bacic-Vrca V, Planinc M, Jonjic D, et al. Systemic usage of tranexamic acid is superior to topical: randomized placebocontrolled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12:S92.
20. Barrett CD, Kong YW, Yaffe MB. Influence of tranexamic acid on inflammatory signaling in trauma. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46:183–8.
21. Baryshnikova, E. and M. Ranucci, Point-of-care haemostasis and coagulation monitoring in cardiac surgery at IRCCS Policlinico San Donato. *Eur Heart J Suppl,* 2016. 18(Suppl E): p. E42-e48.
22. Berntorp E, Follrud C, Lethagen S: No increased risk of venous thrombosis in women taking tranexamic acid. *Thromb Haemost* 2001; 86:714–5
23. Besser, V., et al., Fibrinolysis and the Influence of Tranexamic Acid Dosing in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth,* 2020. 34(10): p. 2664-73.
24. Bevan, D.H., Cardiac bypass haemostasis: putting blood through the mill. *Br J Haematol,* 1999. 104(2): p. 208-19.
25. Biancari, F., et al., Meta-analysis of the Sources of Bleeding after Adult Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth,* 2018. 32(4): p. 1618-1624.

26. Binz S, Mc Colles J, Thomas S, et al. CRASH-2 study of tranexamic acid to treat bleeding in trauma patients: A controversy fueled by science and social media. *J Blood Transfus* 2015; 2015:874920.
27. Boer, C., Meesters, M.I., Milojevic, M., et al. (2018) 2017 EACTS/EACTA guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 32: 88–120.
28. Bouras M, Bourdiol A, Rooze P, Hourmant Y, Caillard A, Roquilly A. Tranexamic acid: a narrative review of its current role in perioperative medicine and acute medical bleeding. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Aug 7;11:1416998.
29. Boyle, G., et al., A comparison of haemostatic biomarkers during low-risk patients undergoing cardiopulmonary bypass using either conventional centrifugal cell salvage or the HemoSep device. *Perfusion*, 2019. 34(1): p. 76-83.
30. Brown RS, Thwaites BK, Mongan PD. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 1997;85(5):963–70.
31. Burysek L, Syrovets T, Simmet T: The serine protease plasmin triggers expression of MCP-1 and CD40 in human primary monocytes via activation of p38 MAPK and janus kinase (JAK)/STAT signaling pathways. *J Biol Chem* 2002; 277:33509–17
32. Casati V, Della Valle P, Benussi S, Franco A, Gerli C, Baili P, et al. Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematochemical variables in coronary surgery: comparison between on-pump and off-pump techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(1):83–91.
33. Casati V, Gerli C, Franco A, Torri G, D'Angelo A, Benussi S, et al. Tranexamic acid in off-pump coronary surgery: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(2):470–5.
34. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol*, 2005; 129:307-21.
35. Chandler WL: The human fibrinolytic system. *Crit Rev Oncol Hematol* 1996; 24:27–45
36. Chapin JC, Hajjar KA: Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev* 2015; 29:17–24

37. Chapman MP, Moore EE, Ramos CR, Ghasabyan A, Harr JN, Chin TL, Stringham JR, Sauaia A, Silliman CC, Banerjee A: Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 75:961–7
38. Chakravarthy, M., Muniraj, G., Patil, S., et al. (2012) A randomized prospective analysis of alteration of hemostatic function in patients receiving tranexamic acid and hydroxyethyl starch (130/0.4) undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Card Anaesth* 15: 105–110.
39. Chaudhary FA, Pervaz Z, Ilyas S, Niaz MN. Topical use of tranexamic acid in open heart surgery. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(4):538–42.
40. Çiçek S, Theodoro DA. Topical aprotinin in cardiac operations: a note of caution. *Ann Thorac Surg* 1996;61(03):1039–1040
41. Colomina MJ, Contreras L, Guilabert P, et al. Clinical use of tranexamic acid: evidences and controversies. *Braz J Anesthesiol.* 2022;72:795–812.
42. Colomina MJ, Koo M, Basora M, Pizones J, Mora L and Bago J. Intraoperative tranexamic acid use in major spine surgery in adults: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Br J anaesth* 2017;118:380-90
43. Cotton BA, Harvin JA, Kostousouv V, Minei KM, Radwan ZA, Schöchl H, Wade CE, Holcomb JB, Matijevic N: Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73:365–70
44. Couture P, Lebon JS, Laliberte E, Desjardins G, Chamberland ME, Ayoub C, et al. Low-dose versus high-dose tranexamic acid reduces the risk of nonischemic seizures after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(5):1611–7.
45. De Bonis M, Cavaliere F, Alessandrini F, et al. Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations: a double- blind, prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(03):575–580
46. De Peppo AP, Pierri MD, Scafuri A, De Paulis R, Colantuono G, Caprara E, et al. Intraoperative antifibrinolysis and blood-saving techniques in cardiac surgery: prospective trial of 3 antifibrinolytic drugs. *Tex Heart Inst J.* 1995;22(3):231–6.
47. Demeyere, R., Coagulation in cardiac surgery. *Current Opinion in Anesthesiology*, 1990. 3(1): p. 77-86.

48. Despotis GJ, Santoro SA, Spitznagel E, et al. Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107 (01):271–279
49. Despotis, G.J., M.S. Avidan, and C.W. Hogue, Jr., Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*, 2001. 72(S): p. S1821-31.
50. Dietrich W, Spannagl M, Boehm J, et al. Tranexamic acid and aprotinin in primary cardiac operations: an analysis of 220 cardiac surgical patients treated with tranexamic acid or aprotinin. *Anesth Analg*. 2008;107:1469–78.
51. Dincq AS, Michaux I, Lacrosse D, Collard E, Jamart J. High-dose versus low dose of tranexamic acid in cardiac surgical patients receiving aspirin until surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(3):S36.
52. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Deakin CD, Gill RS. Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intraoperative cell salvage. *Br J Anaesth*. 2005;94(3):271–8.
53. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2002;97(2):390–9.
54. Du Y, Xu J, Wang G, et al. Comparison of two tranexamic acid dose regimens in patients undergoing cardiac valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28:1233–7.
55. Du YJ, Wang GY, Yang LJ, et al. Comparison of blood-saving effects of different dose of tranexamic acid in cardiac valvular surgery. *Chin J ECC*. 2013;11:4–7 + 10.
56. Dunn, C.J. and K.L. Goa, Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*, 1999. 57(6): p. 100S-32.
57. Eisenberg PR, Miletich JP, Sobel BE, Jaffe AS: Differential effects of activation of prothrombin by streptokinase compared with urokinase and tissue-type plasminogen activator (t-PA). *Thromb Res* 1988; 50:707–17
58. Eisenberg PR, Miletich JP: Induction of marked thrombin activity by pharmacologic concentrations of plasminogen activators in nonanticoagulated whole blood. *Thromb Res* 1989; 55:635–43
59. Esfandiari BR, Bistgani MM, Kabiri M. Low dose tranexamic acid effect on post-coronary artery bypass grafting bleeding. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*.

- 2013;21(6):669–74 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/410/CN-00911410/frame.html>.
60. Faraoni D, Levy JH. Optimal tranexamic acid dosing regimen in cardiac surgery: what are the missing pieces? *Anesthesiology*. 2021;134:143–6.
 61. Faraoni D, Willems A, Melot C, et al. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:781–6.
 62. Faught C, Wells P, Fergusson D, Laupacis A. Adverse effects of methods for minimizing perioperative allogeneic transfusion: a critical review of the literature. *Transfus Med Rev*. 1998;12(3):206–25.
 63. Fawzy H, Elmistekawy E, Bonneau D, Latter D, Errett L. Can local application of tranexamic acid reduce post-coronary bypass surgery blood loss? A randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg* 2009;4:25
 64. Fawzy H, Elmistekawy E, Bonneau D, Latter D, Errett L. Can local application of tranexamic acid reduce post-coronary bypass surgery blood loss? A randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg*. 2009;4:25.
 65. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008;358:2319–31.
 66. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussi  res JS, Côté D, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R; BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008 May 29;358(22):2319-31.FDA Approved Drug Products: Lysteda (tranexamic acid) tablets for oral use
 67. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al; Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion; International Consortium for Evidence Based Perfusion. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91(03): 944–982
 68. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *J Arthroplasty*, 2018; 33:3083-3089

69. Flight SM, Johnson LA, Du QS, Warner RL, Trabi M, Gaffney PJ, Lavin MF, de Jersey J, Masci PP: Textilin-1, an alternative antibleeding agent to aprotinin: Importance of plasmin inhibition in controlling blood loss. *Br J Haematol* 2009; 145:207–11
70. Foley JH: Plasmin(ogen) at the nexus of fibrinolysis, inflammation, and complement. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43:135–42
71. Furtmuller R, Schlag MG, Berger M, Hopf R, Huck S, Sieghart W, Redl H: Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(A) receptor antagonistic effect. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Apr;301(1):168-73.
72. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, et al. Effect of treatment delay on effectiveness and safety of anti-fibrinolytics in acute severe haemorrhage. *Lancet* 2018;391:125-132
73. Gerstein, N.S., et al., Antifibrinolytic Agents in Cardiac and Noncardiac Surgery: A Comprehensive Overview and Update. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017. 31(6): p. 2183-220S.
74. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, Fay AC, Longhurst HJ, Morrison L, Price A, Price M, Watters D: C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005 Mar;139(3):379-94.
75. Gong Y, Hart E, Shchurin A, Hoover-Plow J: Inflammatory macrophage migration requires MMP-9 activation by plasminogen in mice. *J Clin Invest* 2008; 118:3012–24
76. Goyal N, Chen DB, Harris IA, Rowden NJ, Kirsh G, MacDessi SJ. Intravenous vs intra-articular tranexamic acid in total knee arthroplasty: a randomized, double-blind trial. *J Arthroplasty* 2017;32(01):28–32
77. Grassin-Delyle S, Tremey B, Abe E, Fischler M, Alvarez JC, Devillier P, et al. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2013;111(6):916–24.
78. Greiff G, Stenseth R, Wahba A, Videm V, Lydersen S, Irgens W, et al. Tranexamic acid reduces blood transfusions in elderly patients undergoing combined aortic valve and coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(2):232–8 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/415/CN-00882415/frame.html>.

79. Gross, I., Seifert, B., Hofmann, A., et al. (2015) Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome. *Transfusion* 55: 1075–1081.
80. Guo J, Gao X, Ma Y, Lv H, Hu W, Zhang S, Ji H, Wang G, Shi J. Different dose regimes and administration methods of tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Anesthesiol.* 2019 Jul 15;19(1):129.
81. Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, et al. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27:S20–34.
82. Habbab LM, Chu FV. Intrapericardial amiodarone for the prevention of postoperative atrial fibrillation. *J Card Surg* 2016;31(04):253–258
83. Hardy JF, Bélisle S, Dupont C, Harel F, Robitaille D, Roy M, et al. Prophylactic tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid for primary myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(2):371–6.
84. Hashemi J, Ghaffari Nejad MH, Baharestani B, Esfandiari R, Panahipoor A. Evaluation and comparison of use of low-dose aprotinin and tranexamic acid in CABG: a double-blind, prospective, randomized study of 150 patients. *Iran Heart J.* 2011;12(1):40–4.
85. Hassani E, Mahoori A, Mehdizadeh H, Noroozinia H, Aghdashi MM, Saeidi M. The effects of tranexamic acid on postoperative bleeding in coronary artery bypass graft surgery. *Tehran Univ Med J.* 2012;70(3):176–82.
86. Henry D, Carless P, Fergusson D, Laupacis A. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(02):183–193
87. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane database of systematic reviews* 2011
88. Herbertson, M., Recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2004. 15 Suppl 1: p. S31-2.
89. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
90. Hirai S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;9:365–70.
91. Ho P, Ng C, Rigano J, et al. Significant age, race and gender differences in global coagulation assays parameters in the normal population. *Thromb Res.* 2017;154:80–3.

92. Hodgson S, Larvin JT, Dearman C. What dose of tranexamic acid is most effective and safe for adult patients undergoing cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21:384–8.
93. Hoffmann H, Siebeck M, Thetter O, Jochum M, Fritz H. Aprotinin concentrations effective for the inhibition of tissue kallikrein and plasma kallikrein in vitro and in vivo. *Adv Exp Med Biol* 1989; 247B:35–42
94. Horrow JC, Hlavacek J, Strong MD, et al. Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:70–4.
95. Hosseini H, Rahimianfar AA, Abdollahi MH, et al. Evaluations of topical application of tranexamic acid on post-operative blood loss in off-pump coronary artery bypass surgery. *Saudi J Anaesth* 2014;8(02):224–228
96. Hosseini H, Rahimianfar AA, Abdollahi MH, Moshtaghiyoon MM, Haddadzadeh M, Fekri A, et al. Evaluations of topical application of tranexamic acid on post-operative blood loss in off-pump coronary artery bypass surgery. *Saudi J Anaesth.* 2014;8(2):224–8.
97. Hulde N, Zittermann A, Deutsch MA, et al. Tranexamic acid and convulsive seizures after isolated coronary artery bypass surgery: the role of cardiopulmonary bypass and renal function. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020;30:538–40.
98. Hunt, B.J., et al., Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg*, 1998. 65(3): p. 712-8.
99. Hunter GR, Young GB. Seizures after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:299–305.
100. Ilich A, Bokarev I, Key NS: Global assays of fibrinolysis. *Int J Lab Hematol* 2017; 39:441–7
101. Imtiaz A, Mujahid ul I, Ansa I, Azmat Ali S. Effects of bolus dose and continuous infusion of tranexamic acid on blood loss after coronary artery bypass grafting. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2014;26(3):371–375.
102. Jares M, Vanek T, Straka Z, Brucek P. Tranexamic acid reduces bleeding after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg.* 2003;44(2):205–8.
103. Jerath A, Yang QJ, Pang KS, et al. Tranexamic acid dosing for cardiac surgical patients with chronic renal dysfunction: a new dosing regimen. *Anesth Analg.* 2018;127:1323–32.
104. Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, et al. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of

- fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. *Crit Care* 2007;11 (06):R117
105. Jiménez JJ, Iribarren JL, Brouard M, et al. Safety and effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: a randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:138.
 106. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W: Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: A systematic review of randomized trials. *Thromb Res* 2009; 123:687–96
 107. Kain K, Catto AJ, Grant PJ. Impaired fibrinolysis and increased fibrinogen levels in South Asian subjects. *Atherosclerosis*. 2001;156:457–61.
 108. Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, Dionne S, Dagenais F. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2012;93 (01):148–154
 109. Kamada K, Yamakage M, Niiya T, Tsujiguchi N, Chen X, Namiki A. Celite-activated viscometer Sonoclot can measure the suppressive effect of tranexamic acid on hyperfibrinolysis in cardiac surgery. *J Anesth*. 2001;15(1):17–21.
 110. Karkouti K, Wijesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Tait G, Beattie WS: The risk-benefit profile of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2010; 110:21–9
 111. Karkouti, K. and L.T.S. Ho, Preventing and managing catastrophic bleeding during extracorporeal circulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018. 2018(1): p. S22-S29.
 112. Karski JM, Dowd NP, Joiner R, Carroll J, Peniston C, Bailey K, et al. The effect of three different doses of tranexamic acid on blood loss after cardiac surgery with mild systemic hypothermia (32 degrees C). *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998;12(6):642–6.
 113. Karski JM, Teasdale SJ, Norman P, Carroll J, VanKessel K, Wong P, et al. Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid. Double-blind, randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(3):835–42.
 114. Katsaros D, Petricevic M, Snow NJ, Woodhall DD, Van Bergen R. Tranexamic acid reduces postbypass blood use: a double-blinded, prospective, ranomized study of 210 patients. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(4):1131–5.

115. Khair S, Perelman I, Yates J, et al. Exclusion criteria and adverse events in perioperative trials of tranexamic acid in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2019;66:1240–50.
116. Kim H, Szlam F, Tanaka KA, van de Locht A, Ogawa S, Levy JH: The effects of MDCO-2010, a serine protease inhibitor, on activated clotting time in blood obtained from volunteers and cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2012; 115:244–52
117. Kimenai DM, Gerritse BM, Lucas C, Rosseel PM, Bentala M, Hattum P, et al. Effectiveness of pericardial lavage with or without tranexamic acid in cardiac surgery patients receiving intravenous tranexamic acid: a randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(6):1124–31 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/951/CN-01405951/frame.html>.
118. Kluft C, Verheijen JH, Jie AF, Rijken DC, Preston FE, Sue-Ling HM, Jespersen J, Aasen AO: The postoperative fibrinolytic shutdown: A rapidly reverting acute phase pattern for the fast-acting inhibitor of tissue-type plasminogen activator after trauma. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45:605–10
119. Kolettis TM, Kazakos N, Katsouras CS, et al. Intrapericardial drug delivery: pharmacologic properties and long-term safety in swine. *Int J Cardiol* 2005;99(03):415–421
120. Koster, A., Hulde, N., Deutsch, M.A., et al. (2024) The efficacy and safety of a low-dose tranexamic acid bolus-only protocol compared with the moderate-dose protocol in valvular heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 72: 55–58.
121. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:332-395
122. Kratzer S, Irl H, Mattusch C, et al. Tranexamic acid impairs γ -aminobutyric acid receptor type A-mediated synaptic transmission in the murine amygdala: a potential mechanism for drug-induced seizures? *Anesthesiology*. 2014;120:639–49.
123. Kristensen, K.L., et al., Reoperation for bleeding in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012. 14(6): p. 709-13.
124. Lam T, Medcalf RL, Cloud GC, Myles PS, Keragala CB. Tranexamic acid for haemostasis and beyond: does dose matter? *Thromb J*. 2023 Sep 12;21(1):94

125. Lambert W, Brisebois FJ, Wharton TJ, Carrier RC, Boyle D, Rowe BH. The effectiveness of low dose tranexamic acid in primary cardiac surgery. *Can J Anaest = Journal canadien d'anesthesie*. 1998;45(6):571–4.
126. Landymore RW, Murphy JT, Lummis H, Carter C. The use of low-dose aprotinin, epsilon-aminocaproic acid or tranexamic acid for prevention of mediastinal bleeding in patients receiving aspirin before coronary artery bypass operations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;11(4):798–800.
127. Later AF, Sitniakowsky LS, van Hilten JA, van de Watering L, Brand A, Smit NP, Klautz RJ: Antifibrinolytics attenuate inflammatory gene expression after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145:1611–6, 1616.e1–4
128. Later AFL, Maas JJ, Engbers FHM, Versteegh MIM, Bruggemans EF, Dion RAE, et al. Tranexamic acid and aprotinin in low- and intermediate-risk cardiac surgery: a non-sponsored, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36(2):322–9.
129. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, et al. Tranexamic acid-associated seizures: causes and treatment. *Ann Neurol*. 2016;79:18–26.
130. Levy JH, Greenberg C: Biology of Factor XIII and clinical manifestations of Factor XIII deficiency. *Transfusion* 2013; 53:1120–31
131. Levy JH, Koster A, Quinones QJ, Milling TJ, Key NS. Anti-fibrinolytic therapy and perioperative considerations. *Anesthesiology*, 2018;128:657-670
132. Levy JH: Antifibrinolytic therapy: New data and new concepts. *Lancet* 2010; 376:3–4
133. Li CY, Guo AH, Zhang ZW, et al. The myocardial and blood protective effects of creatine phosphate sodium combined with tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass grafting. *Int J Anesthesiol Resuscitation*. 2011;2:137–40.
134. Lin PS, Yao YT, Tian LJ, Jiang JJ, Zhang Y, He LX, Yu YP, Ma J; Evidence in Cardiovascular Anesthesia (EICA) Group. The efficacy and safety of intravenous administration of tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery: Evidence from a single cardiovascular center. *Medicine (Baltimore)*. 2023 May 19;102(20):e33819
135. Lin Z, Zou XY. Tranexamic acid-associated seizures: a meta-analysis. *Seizure*. 2016;36:70–3.
136. Lippi, G. and E.J. Favaloro, Laboratory hemostasis: from biology to the bench. *Clin Chem Lab Med*, 2018. 56(7): p. 103S-104

137. Liu F, Xu D, Zhang K, et al. Effects of tranexamic acid on coagulation indexes of patients undergoing heart valve replacement surgery under cardiopulmonary bypass. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29:753–8.
138. Liu Y, Zhang SJ, Yuan JW, et al. Effects of different doses of tranexamic acid on deep vein thrombosis of lower limb after cardiac surgery. *Mol Cardio China*. 2021;21:4218–22.
139. Longstaff C, Kolev K: Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost* 2015; 13(suppl 1):S98–105
140. Lv H, Meng Y, Yuan S, et al. Effect of antifibrinolytic therapy on thromboelastography parameters in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Chin J ECC*. 2020;18:274–8.
141. Lv H, Zhang Q, Tian LJ, et al. Effects of three regimens of tranexamic acid on postoperative bleeding and allogenic blood transfusion in patients receiving valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Mol Cardio China*. 2019;19:27525.
142. Lv H, Zhang Y, Yuan S, et al. Effect of antifibrinolytic therapy on plasma neutrophil elastase in patients receiving cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Mol Cardio China*. 2019;19:2830–4.
143. Lv H, Zhang Y, Zhao W, et al. Effect of tranexamic acid on thromboxane B2 in patients receiving cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pulm Dis*. 2019;38:499–503.
144. Maddali MM, Rajakumar MC. Tranexamic acid and primary coronary artery bypass surgery: a prospective study. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2007;15(4):313–9.
145. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, Nayak RM, Maniar PR. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(09):2605–2612
146. Martin K, Wiesner G, Breuer T, Lange R, Tassani P. The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: a one-year follow-up of 1188 consecutive patients. *Anesth Analg* 2008;107 (06):1783–1790
147. Mc Cormack PL. Tranexamic acid: A review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*, 2012; 72:585-617.
148. Medcalf RL: Fibrinolysis, inflammation, and regulation of the plasminogen activating system. *J Thromb Haemost* 2007; 5(suppl 1):132–42

149. Mehr-Aein A, Sadeghi M, Madani-Civi M. Does tranexamic acid reduce blood loss in off-pump coronary artery bypass? *Acta Med Iran*. 2006; 44(5):309–15.
150. Menkis AH, Martin J, Cheng DC, Fitzgerald DC, Freedman JJ, Gao C, Koster A, Mackenzie GS, Murphy GJ, Spiess B, Ad N. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. *Innovations (Phila)*. 2012 Jul-Aug;7(4):229-41
151. Mirmohammadsadeghi A, Mirmohammadsadeghi M, Kheiri M. Does topical tranexamic acid reduce postcoronary artery bypass graft bleeding? *J Res Med Sci*. 2018;23:6.
152. Misfeld M, Dubbert S, Eleftheriadis S, Siemens HJ, Wagner T, Sievers HH. Fibrinolysis-adjusted perioperative low-dose aprotinin reduces blood loss in bypass operations. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(3):792–9.
153. Miyashita T, Kamibayashi T, Ohnishi Y, et al. Preservation of collagen-induced whole blood platelet aggregation by tranexamic acid therapy in primary cardiac valve surgery. *Perfusion*. 2000;15:507–13.
154. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ: Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2007; 7:185–94
155. Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, Chapman MP, Hansen KC, Sauaia A, Silliman CC, Banerjee A: Post-injury fibrinolysis shutdown: Rationale for selective tranexamic acid. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78(6 suppl 1):S65–9
156. Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, Sauaia A, Banerjee A, Silliman CC: Rationale for the selective administration of tranexamic acid to inhibit fibrinolysis in the severely injured patient. *Transfusion* 2016; 56(suppl 2):S110–4
157. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Chapman MP, Chin TL, Silliman CC, Banerjee A, Sauaia A: Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: The spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77:811–7
158. Moreno R, Waxman S, Rowe K, Verrier RL. Intrapericardial betaadrenergic blockade with esmolol exerts a potent antitachycardic effect without depressing contractility. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36(06):722–727

159. Murao S, Nakata H, Roberts I, et al. Effect of tranexamic acid on thrombotic events and seizures in bleeding patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2021;25:380.
160. Murkin JM, Falter F, Granton J, Young B, Burt C, Chu M. High-dose tranexamic acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2010;110(2):350–3.
161. Murphy GJ, Mango E, Lucchetti V, Battaglia F, Catapano D, Rogers CA, et al. A randomized trial of tranexamic acid in combination with cell salvage plus a meta-analysis of randomized trials evaluating tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(3):475–80. e1–8.
162. PS, Smith JA, Forbes A, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med*. 2017;376:136–48.
163. Myles PS, Smith JA, Kasza J, et al. Aspirin in coronary artery surgery: 1-year results of the aspirin and tranexamic acid for coronary artery surgery trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157:633–40.
164. Myles PS, Smith JA, Kasza J, et al; ATACAS investigators and the ANZCA Clinical Trials Network. Tranexamic acid in coronary artery surgery: one-year results of the Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery (ATACAS) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157(02):644.e9–652.e9
165. Nadeau RP, Howard JL, Naudie DD. Antifibrinolytic therapy for perioperative blood conservation in lower-extremity primary total joint arthroplasty. *JBJS Rev* 2015;3.
166. Ng W, Jerath A, Wasowicz M: Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(4):339-50.
167. Ngaage DL, Bland JM. Lessons from aprotinin: is the routine use and inconsistent dosing of tranexamic acid prudent? Meta-analysis of randomised and large matched observational studies. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(6):1375–83.
168. Nouraei M, Gholipour Baradari A, Ghafari R, Habibi MR, Emami Zeydi A, Sharifi N. Decreasing blood loss and the need for transfusion after CABG surgery: a double-blind randomized clinical trial of topical tranexamic acid. *Turk J Med Sci*. 2013;43(2):273–8.
169. Okamoto S, Sato S, Takada Y, et al. An active stereo-isomer (trans-form) of Amcha and its antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo. *Keio J Med* 1964;13:177-85.

170. Ozolina, A., et al., PAI-1 and t-PA/PAI-1 complex potential markers of fibrinolytic bleeding after cardiac surgery employing cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 2012. 12(27).
171. O'Regan DJ, Giannopoulos N, Mediratta N, et al. Topical aprotinin in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1994;58(03):778–781
172. Pagano, D., et al., 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018. 53(1): p. 79-111.
173. Paone, G., et al., Transfusion of 1 and 2 Units of Red Blood Cells Is Associated With Increased Morbidity and Mortality. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2014. 97(1): p. 87-94.
174. Pasche B, Ouimet H, Francis S, Loscalzo J: Structural changes in platelet glycoprotein IIb/IIIa by plasmin: Determinants and functional consequences. *Blood* 1994; 83:404–14
175. Patariaia E, Jung R, Aull-Watschinger S, et al. Seizures after adult cardiac surgery and interventional cardiac procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32:2323–9.
176. Patel JN, Spanyer JM, Smith LS, Huang J, Yakkanti MR, Malkani AL. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *J Arthroplasty* 2014;29(08):1528–1531
177. Patel PA, Wyrobek JA, Butwick AJ, Pivalizza EG, Hare GMT, Mazer CD, Goobie SM. Update on Applications and Limitations of Perioperative Tranexamic Acid. *Anesth Analg.* 2022 Sep 1;135(3):460-473.
178. Pinosky ML, Kennedy DJ, Fishman RL, Reeves ST, Alpert CC, Ecklund J, et al. Tranexamic acid reduces bleeding after cardiopulmonary bypass when compared to epsilon aminocaproic acid and placebo. *J Card Surg.* 1997;12(5):330–8.
179. Pleym H, Stenseth R, Wahba A, Bjella L, Karevold A, Dale O. Single-dose tranexamic acid reduces postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin until surgery. *Anesth Analg.* 2003;96(4):923–8
180. Pugh SC, Wielogorski AK. A comparison of the effects of tranexamic acid and low-dose aprotinin on blood loss and homologous blood usage in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9(3):240–4.
181. Putaggio, A., Tigano, S., Caruso, A., et al. (2023) Red blood cell transfusion guided by hemoglobin only or integrating perfusion markers in patients undergoing

- cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 37: 2252–2260.
182. Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoor C, Khan S, De'Ath HD, Allard S, Hart DP, Pasi KJ, Hunt BJ, Stanworth S, MacCallum PK, Brohi K: The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost* 2013; 11:307–14
 183. Renckens R, Weijer S, de Vos AF, Pater JM, Meijers JC, Hack CE, Levi M, van der Poll T: Inhibition of plasmin activity by tranexamic acid does not influence inflammatory pathways during human endotoxemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:483–8
 184. Ross J, Al-Shahi Salman R. The frequency of thrombotic events among adults given antifibrinolytic drugs for spontaneous bleeding: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Curr Drug Saf* 2012;7(01):44–54
 185. Ross J, Al-Shahi Salman R: The frequency of thrombotic events among adults given antifibrinolytic drugs for spontaneous bleeding: Systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Curr Drug Saf* 2012; 7:44–54
 186. Rousou JA, Engelman RM, Flack JE, Deaton DW, Owen SG. Tranexamic acid significantly reduces blood loss associated with coronary revascularization. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(3):671–5.
 187. Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, Jámboř C: Hyperfibrinolysis after major trauma: Differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* 2009; 67:125–31
 188. Shah MUA, Asghar MI, Siddiqi R, Chaudhri MS, Janjua AM, Iqbal A. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative bleeding in openheart surgery: myth or fact? *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25(3):161–5.
 189. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejia-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Ollidashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): A randomised, placebocontrolled trial. *Lancet* 2010; 376:23–32

190. Shander AS, Goodnough LT. Blood transfusion as a quality indicator in cardiac surgery. *JAMA*. 2010;304:1610–1.
191. Sharma V, Fan J, Jerath A, Pang KS, Bojko B, Pawliszyn J, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery with use of cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*. 2012;67(11):1242–50.
192. Shi J, Ji H, Ren F, et al. Protective effects of tranexamic acid on clopidogrel before coronary artery bypass grafting: a multicenter randomized trial. *JAMA Surg*. 2013;148:538–47.
193. Shi J, Ji HW, Wang GY, et al. Impact of premature clopidogrel cessation and intra-operative tranexamic acid on bleeding and transfusion outcomes in on-pump CABG and their interaction. *Chin J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;2:87–90.
194. Shi J, Wang G, Lv H, et al. Tranexamic Acid in on-pump coronary artery bypass grafting without clopidogrel and aspirin cessation: randomized trial and 1-year follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:795–802.
195. Shi J, Wang YF, Xue QH, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid in patients receiving on-pump coronary artery bypass grafting without clopidogrel and aspirin cessation. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2013;51:527–32.
196. Shi J, Zhou C, Liu S, et al. 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;222:147–56.
197. Shi J, Zhou C, Pan W, et al. Effect of high- vs low-dose tranexamic acid infusion on need for red blood cell transfusion and adverse events in patients undergoing cardiac surgery: the OPTIMAL randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328:336–47.
198. Shore-Lesserson L, Reich DL, Vela-Cantos F, Ammar T, Ergin MA. Tranexamic acid reduces transfusions and mediastinal drainage in repeat cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1996;83(1):18–26.
199. Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, Couturier R, Taberlet C, Grassin-Delyle S, et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2014;120(3):590–600.
200. Sindet-Pedersen S, Ramström G, Bernvil S, Blombäck M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* 1989; 320(13):840–843

201. Slight RD, Bappu NJ, Nzewi OC, McClelland DB, Mankad PS. Perioperative red cell, plasma, and blood volume change in patients undergoing cardiac surgery. *Transfusion* 2006;46(03):392–397
202. Soslau G, Horrow J, Brodsky I. Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *Am J Hematol.* 1991;38(2):113–9.
203. Sousa-Uva, M., et al., Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J*, 2014. 35(23): p. 1S10-4.
204. Speekenbrink RGH, Vonk ABA, Wildevuur CRH, Eijssman L. Hemostatic efficacy of dipyridamole, tranexamic acid, and aprotinin in coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(2):438–42.
205. Spegar J, Vanek T, Snircova J, et al. Local and systemic application of tranexamic acid in heart valve surgery: a prospective, randomized, double blind LOST study. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32 (03):303–310
206. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018;391:2107-15.
207. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25:603–5.
208. Stief TW, Tranexamic acid might stop severe bleeding by intrinsic generation of thrombin. *Br Med J.* 2012, e-letter available at <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e5839/rr/603962>
209. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM: Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93:39–46
210. Sun L, An H, Feng Y. Intravenous tranexamic acid decreases blood transfusion in off-pump coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Heart Surg Forum.* 2020;23:E039–49.
211. Sundaram S, Gikakis N, Hack CE, Niewiarowski S, Edmunds LH Jr, Koneti Rao A, Sun L, Cooper SL, Colman RW: Nafamostat mesilate, a broad spectrum protease inhibitor, modulates platelet, neutrophil and contact activation in simulated extracorporeal circulation. *Thromb Haemost* 1996; 75:76–82

212. Syrovets T, Jendrach M, Rohwedder A, Schüle A, Simmet T: Plasmin-induced expression of cytokines and tissue factor in human monocytes involves AP-1 and IKKbeta-mediated NF-kappaB activation. *Blood* 2001; 97:3941–50
213. Syrovets T, Simmet T: Novel aspects and new roles for the serine protease plasmin. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61:873–85
214. Taam J, Yang QJ, Pang KS, et al. Current evidence and future directions of tranexamic acid use, efficacy, and dosing for major surgical procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34:782–90.
215. Taghaddomi RJ, Mirzaee A, Attar AS, Shirdel A. Tranexamic acid reduces blood loss in off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(3):312–5.
216. Takagi H, Ando T, Umemoto T, et al. All-literature investigation of cardiovascular evidence (ALICE) group. Seizures associated with tranexamic acid for cardiac surgery: a meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2017;58:633–41.
217. Takagi H, Ando T, Umemoto T. Seizures associated with tranexamic acid for cardiac surgery: a meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *J Cardiovasc Surg.* 2017;58(4):633–41.
218. Taksaudom N, Siwachat S, Tantraworasin A. Additional effects of topical tranexamic acid in on-pump cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2017;25(1):24–30 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/737/CN-01329737/frame.html>.
219. Taman HI, Amer GF, Amara SA. Can topical administration of tranexamic acid be a good adjuvant to the intravenous route for decreasing postoperative seizure incidence? A double blinded randomized study. *Ain-Shams J Anaesthesiol* 2015;08:36–42
220. Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid--an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res.* 2015 Feb;135(2):231–42
221. Theusinger OM, Levy JH: Point of care devices for assessing bleeding and coagulation in the trauma patient. *Anesthesiol Clin* 2013; 31:55–65
222. Tian L, Li X, He L, Ji H, Yao Y; Evidence in Cardiovascular Anesthesia (EICA) Group. Hemostatic effects of tranexamic acid in cardiac surgical patients with antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. *Perioper Med (Lond).* 2024 Jun 17;13(1):58.

223. Tian LJ, Zhang Y, Chen F, et al. Effects of two anti-fibrinolytic strategies on perioperative plasma fibronectin levels in patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Chin Circ J*. 2020;35:384–9.
224. U.S. National Library of Medicine. Clinical trials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02261415>. Accessed May 22, 2025
225. Uozaki Y, Watanabe G, Kotou K, Ueyama K, Doi Y, Misaki T. Effect of tranexamic acid on blood loss reduction after cardiopulmonary bypass. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg = Nihon Kyobu Geka Gakkai zasshi*. 2001;49(5):273–8.
226. Valsecchi A. Further notes on the topical use of tranexamic acid in the treatment of gynecological hemorrhage [in Italian]. *Minerva Ginecol* 1980;32(09):825–830
227. Van Aelbrouck C, Jorquera-Vasquez S, Beukinga I, et al. Tranexamic acid decreases the magnitude of platelet dysfunction in aspirin-free patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a pilot study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27:855–61.
228. van Caster P, Eiling S, Boekholt Y, et al. Tranexamic acid does not influence cardio protection by ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning. *Anesth Analg*. 2018;126:439–42.
229. van Diepen S, Merrill PD, Carrier M, et al. Association between CK-MB area under the curve and tranexamic acid utilization in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43:446–53.
230. Vanek T, Jares M, Fajt R, et al. Fibrinolytic inhibitors in off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind TAP study (tranexamic acid, aprotinin, placebo). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28:563–8.
231. Vaněk T, Straka Z. Topical use of tranexamic acid in cardiac surgery—a review and meta-analysis of four randomized controlled trials. *Cor Vasa* 2013;55:e184–e189
232. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985;29(03):236–261
233. Vogel JP, Oladapo OT, Dowswell T, et al. Updated WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. *Lancet Global Health*. 2017;6:e18.

234. Waldow T, Szlapka M, Haferkorn M, Bürger L, Plötze K, Matschke K. Prospective clinical trial on dosage optimizing of tranexamic acid in non-emergency cardiac surgery procedures. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;55(4):457–68.
235. Wang E, Yuan X, Wang Y, et al. Blood conservation outcomes and safety of tranexamic acid in coronary artery bypass graft surgery. *Int J Cardiol.* 2022;348:50–6.
236. Wang G, Xie G, Jiang T, et al. Tranexamic acid reduces blood loss after off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2012;115:239–43.
237. Wang GY, Wang D, Shi J, et al. Effect of tranexamic acid on inflammatory response in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chin J Anesthesiol.* 2011;7:781–3.
238. Wang J, Zhang Y, Xiao WJ, et al. Effectiveness and safety of anti-fibrinolytic therapy in on-pump CABG. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2017;97:3147–51.
239. Wikkelsø, A., et al., Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*, 2017. 72(4): p. S19-S31.
240. Williams-Johnson JA, McDonald AH, Strachan GG, Williams EW. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2) A randomised, placebo-controlled trial. *West Indian Med J.* 2010 Dec;59(6):612-24
241. Wiman B, Collen D: Molecular mechanism of physiological fibrinolysis. *Nature* 1978; 272:549–50
242. Winters KJ, Santoro SA, Miletich JP, Eisenberg PR: Relative importance of thrombin compared with plasmin-mediated platelet activation in response to plasminogen activation with streptokinase. *Circulation* 1991; 84:1552–60
243. WOMAN Trial Collaborators. 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. *Lancet.* 2017 May 27;389(10084):2105-2116. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4. Epub 2017 Apr 26. Erratum in: *Lancet.* 2017 May 27;389(10084):2104
244. Woodman, R.C. and L.A. Harker, Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood*, 1990. 76(9): p. 1680-97.

245. Xie CM, Yao YT, He LX, et al. Anti-inflammatory effect of tranexamic acid on adult cardiac surgical patients: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Front Surg.* 2022;9:951835.
246. Xue FS, Wang SY, Cui XL, et al. Does perioperative dexmedetomidine improve mortality after coronary artery bypass surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:e46–7.
247. Yao YT, He LX, Li LP. Anesthesia management at Fuwai Hospital: practice, evidence and outcomes. *Chin Med Sci J.* 2021;36:234–51.
248. Yao YT, He LX, Tan JC. The effect of tranexamic acid on the values of activated clotting time in patients undergoing cardiac surgery: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2020;67:110020.
249. Yao YT, Yuan X, Shao K. Acute myocardial infarction after tranexamic acid: review of published case reports. *Chin Med Sci J.* 2020;35:65–70.
250. Yates J, Perelman I, Khair S, et al. Exclusion criteria and adverse events in perioperative trials of tranexamic acid: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2019;59:806–24.
251. Yu HY, Liu CH, Chen YS, et al. Relationship of international normalized ratio to bleeding and thromboembolism rates in Taiwanese patients receiving vitamin K antagonist after mechanical valve replacement. *J Formos Med Assoc.* 2005;104:236–43.
252. Yue J, Yang J, Deng SZ. Comparative analysis of effects of tranexamic acid and aprotinin therapy on guanosine monophosphate 140 during cardiopulmonary bypass. *Chin J Primary Med Pharm.* 2005;10:26–7.
253. Zabeeda D, Medalion B, Sverdlov M, Ezra S, Schachner A, Ezri T, et al. Tranexamic acid reduces bleeding and the need for blood transfusion in primary myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(3):733–8.
254. Zhang P, Lv H, Qi X, et al. Effect of ulinastatin on post-operative blood loss and allogeneic transfusion in patients receiving cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective randomized controlled study with 10-year follow-up. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15:98.
255. Zhang Y, Bai Y, Chen M, et al. The safety and efficiency of intravenous administration of tranexamic acid in coronary artery bypass grafting (CABG): a meta-analysis of 28 randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2019;19:104.

256. Zhang Y, Gao X, Yuan S, et al. Effects of tranexamic acid on short-term and long-term outcomes of on-pump coronary artery bypass grafting: randomized trial and 7-year follow-up. *Cardiovasc Ther*. 2018;36:e12472.
257. Zhang Y, Gao X, Yuan S, Guo J, Lv H, Zhou Y, et al. Effects of tranexamic acid on short-term and long-term outcomes of on-pump coronary artery bypass grafting: randomized trial and 7-year follow-up. 2018;36(6):e12472.
258. Zhang Y, Jia Y, Shi J, et al. Safety and efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: study protocol for a double-blind randomized controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9:e032642.
259. Zhang Y, Ran J, Shi J, et al. The blood protective effects of tranexamic acid in ventricular septal defect children undergoing cardiac surgery. *Chin J ECC*. 2018;16:146–9.
260. Zhang Y, Shi J, Hei FL, et al. The effect of tranexamic acid on early surgical outcomes and cost in cyanotic pediatric patients undergoing cardiac surgery. *Chin J ECC*. 2018;16:289–92.
261. Zhang Y, Zhang X, Wang Y, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric patients undergoing cardiac surgery: a single-center experience. *Front Pediatr*. 2019;7:181.
262. Zhou Y, Hu WJ, Guo JF, et al. Blood-saving effect and safety of tranexamic acid in patients receiving cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Mol Cardio China*. 2018;18:2419–22.
263. Zhou ZF, Zhang FJ, Huo YF, et al. Intraoperative tranexamic acid is associated with postoperative stroke in patients undergoing cardiac surgery. *PLoS One*. 2017;12:e0177011.
264. Zou ZY, He LX, Yao YT. Tranexamic acid reduces postoperative blood loss in Chinese pediatric patients undergoing cardiac surgery: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltim)*. 2022;101:e28966.
265. Zufferey PJ, Lanoiselée J, Graouch B, et al. Exposure-response relationship of tranexamic acid in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2021;134:165–78.
266. Zufferey, P., Merquiol, F., Laporte, S., et al. (2006) Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 105: 1034–1046.

