

---

Sanja Ratković<sup>1</sup>, Adi Hadžibegović<sup>1</sup>, Isidora Jovanović<sup>1</sup>, Marija Rajković<sup>1</sup>, Aleksandar Jovanović<sup>2</sup>, Jovana Stanisavljević<sup>1,3</sup>

## TRANEKAMIČNA KISELINA U TRAUMOM INDUKOVANOJ KOAGULOPATIJI

**Summary:** Trauma is still the leading cause of death in the world among the population under the age of 45 and bleeding is the dominant cause of early mortality in one third of all injured. Coagulopathy in trauma is directly related to the outcome and is considered to be the most significant preventable cause of death. Trauma-induced coagulopathy is a complex, multifactorial disorder that can be roughly divided into three phases. The entity of acute traumatic coagulopathy is characterized as an endogenous hemostatic disorder that occurs in the first few minutes of injury associated with tissue damage caused by severe trauma and hemorrhagic shock, regardless of external factors. The pathogenesis of trauma-induced coagulopathy is not fully known and is still the subject of research.

According to the latest recommendations of the European Guide for the Management of Massive Bleeding and Coagulopathy in Trauma, tranexamic acid should be used as soon as possible, and no later than three hours after the injury in a patient who is bleeding or at risk of significant bleeding. Its prehospital application should be considered.

In the light of new knowledge, the question of the justification and safety of the free use of tranexamic acid in trauma has been raised.

The use of tranexamic acid in trauma-induced coagulopathy is a simple and affordable therapeutic approach that should be used in the prehospital period in those patients who are bleeding or at risk of significant bleeding. The implementation of this therapy in our country has not yet come to life.

**Keywords:** trauma; trauma-induced coagulopathy; tranexamic acid; prehospital use

---

<sup>1</sup> Sanja Ratković, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, sanjartk@yahoo.com

<sup>2</sup> Klinika za urologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu

**Sažetak:** Trauma je i danas vodeći uzrok smrti u svetu kod populacije mlađe od 45 godina, a iskrvarenje jedan od najdominantnijih uzroka rane smrtnosti kod trećine povređenih. Koagulopatija u traumi je u direktnoj vezi sa ishodom i smatra se najznačajnijim preventabilnim uzrokom smrti. Traumom indukovana koagulopatija je kompleksan, multifaktorijski poremećaj koji se grubo može podeliti na tri faze. Entitet akutne traumatske koagulopatije karakteriše se kao endogeni poremećaj hemostaze koji nastaje u prvih nekoliko minuta od povrede udruženo sa oštećenjem tkiva izazvanim teškom traumom i hemoragijskim šokom, a nezavisno od spoljašnjih faktora. Patogeneza traumom indukovane koagulopatije nije sasvim poznata i još uvek je predmet istraživanja.

Prema poslednjim preporukama Evropskog vodiča za menadžment masivnog krvarenja i koagulopatije u traumi, traneksamična kiselina treba da se primeni što je pre moguće, a najkasnije za do tri sata od povrede kod pacijenta koji krvari ili je u riziku od značajnog krvarenja. Treba razmotriti njenu prehospitalnu primenu.

U svetlu novih saznanja postavlja se pitanje opravdanosti i bezbednosti slobodne primene traneksamične kiseline u traumi.

Primena traneksamične kiseline u traumom indukovanoj koagulopatiji je jednostavan i pristupačan terapijski pristup koji bi trebalo primeniti u prehospitalnom periodu kod onih pacijenata koji krvare ili su u riziku od značajnog krvarenja. Implementacija ove terapije u našoj zemlji još nije zaživela.

**Ključne reči:** trauma; traumom indukovana koagulopatija; traneksamična kiselina; prehospitalna primena

Trauma je i danas vodeći uzrok smrti u svetu kod populacije mlađe od 45 godina.<sup>1</sup> Uz kraniocerebralne povrede, koje su primarno odgovorne za kasniji mortalitet, nalazi se iskrvarenje kao dominantni uzrok rane smrtnosti kod trećine svih povređenih. Nekontrolisano krvarenje, kao rezultat udruženog hirurškog i koagulopatskog krvarenja, već u prehospitalnim uslovima rezultuje letalnim ishodom kod 45% traumatizovanih pacijenata.<sup>2</sup>

Koagulopatija u traumi je u direktnoj vezi sa ishodom i smatra se najznačajnijim preventabilnim uzrokom smrti.<sup>3</sup> Već na prijemu u bolnicu 20–30% pacijenata ima znake koagulopatije.<sup>4</sup> Traumom indukovana koagulopatija (TIK) je kompleksan, multifaktorijski poremećaj koji se grubo može podeliti na tri faze. Prvo, odmah po povređivanju nastaje primarna, traumom indukovana endogena faza koja odgovara akutnoj traumatskoj koagulopatiji (ATK). Druga faza podrazumeva poremećaje hemostaze nastale sekundarno, usled delovanja spoljašnjih faktora. Treća etapa nastaje po zaustavljenom krvarenju i odnosi se na posttraumatsko hiperkoagulabilno stanje sa predispozicijom nastanka tromboembolijskih komplikacija.<sup>5</sup> Iako još uvek nedo-

staje jasna definicija, entitet akutne traumatske koagulopatije (ATK) karakteriše se kao endogeni poremećaj hemostaze koji nastaje u prvih nekoliko minuta od povrede udruženo sa oštećenjem tkiva izazvanim teškom traumom i hemoragijskim šokom, a nezavisno od spoljašnjih faktora. Usled masivnog oštećenja endotela i hipoperfuzije dolazi do ekscesivne aktivacije kako prokoagulantnih tako i antikoagulantnih mehanizama i hiperfibrinolize već u prehospitalnim uslovima.<sup>6</sup> Na ovu komponentu koagulopatije nadovezuju se poremećaji hemostaze izazvani spoljašnjim faktorima i terapijskim delovanjem koji rezultuju hipotermijom, hipokalcijemijom, hemodilucijom i acidozom. Oni, zajedno sa ATK, sistemskim inflamatornim odgovorom na tkivno oštećenje i predisponirajućim faktorima definišu traumom indukovanu koagulopatiju (TIK).<sup>7</sup> TIK je povezana sa višom incidencijom krvarenja, većim potrebama za transfuzijom, značajno višim morbiditetom (infekcija, ALI, MODS), produženjem hospitalizacije i mortalitetom od oko 50%.<sup>8-11</sup>

### ***Patofiziološki mehanizmi koagulopatije u traumi***

Patogeneza traumom indukovane koagulopatije nije sasvim poznata i još uvek je predmet istraživanja ali se u poslednje vreme akcentuje neophodnost prisustva udruženih faktora, uključujući i one jatrogene, pre nego dominacija jednog puta u tom procesu. Teška trauma dovodi do ATK aktivacijom proteina C, oštećenjem glikokaliksa, disfunkcijom trombocita i deplecijom fibrinogena.<sup>12</sup>

Po povređivanju usled aktivacije simpatikusa, hipoperfuzije i sistemskog inflamatornog odgovora dolazi do oslobađanja kateholamina i inflamatornih medijatora u cirkulaciju koji aktiviraju endotel. Poznato je da je oštećenje endotela prvi korak za pokretanje prokoagulantnih mehanizama i nastanak trombina, međutim, njegova površina na kojoj se nalaze receptori za protein C i komponente glikokaliksa je antikoagulantna, ima ulogu u lokalizaciji i sprečavanju sistemske aktivacije koagulacije.<sup>13</sup>

Aktivirani protein C ima esencijalnu ulogu u nastanku ATK. Protein C se u prisustvu trombin-trombomodulin kompleksa i proteina S vezuje za svoje receptore na endotelnim ćelijama, čime postaje aktivan. Aktivacija trombomodulin-protein C sistema u teškoj traumi sa šokom rezultuje redukcijom trombina (u nekom stepenu) i inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1).<sup>14,15</sup>

Oštećenjem glikokaliksa dolazi do oslobađanja njegovih antikoagulantnih komponenti, hondroitin-sulfata i heparan-sulfata, koji povećavaju efikasnost trombomodulina i antitrombina i dovode do „autoheparinizacije”.<sup>13</sup> Uočeno je da stepen destrukcije glikokaliksa korelira sa težinom traume; pacijenti sa teškom traumom i većom destrukcijom glikokaliksa takođe imaju i veće koncentracije trombomodulina, niže vrednosti proteina C i izraženiju hiperfibrinolizu.<sup>16</sup>

Trombociti su najodgovorniji za čvrstinu formiranog ugruška u procesu hemostaze.<sup>17</sup> Iako traumatizovani pacijenti na prijemu u bolnicu imaju uglavnom normalan

broj trombocita, pokazano je da je njihova funkcija često oštećena. Smatra se da inicijalna hiperaktivacija trombocita, kao rezultat oslobađanja ADP-a iz oštećenih ćelija, endotela, dovodi do njihovog "iscrpljivanja". U studiji koja je ispitala broj i funkciju trombocita u prvih 30 minuta od povređivanja, ADP inhibicija trombocita dokazana je tromboelastografijom kod 86% pacijenata, a disfunkcija u odgovoru na arahidonsku kiselinu kod 45%.<sup>18</sup> ADP inhibicija dalje uzima učešća u hiperfibrinolizi posredovanom tkivnim aktivatorom plazminogena.<sup>19</sup>

Teška trauma i hipoperfuzija, kao i prisustvo nepovoljnih spoljašnjih faktora (hipotermija i primena kristaloida) u direktnoj su vezi sa niskim koncentracijama fibrinogena na prijemu. Osim snižene produkcije, do ovog dolazi i usled povećane razgradnje u hiperfibrinolizi.<sup>13</sup>

Fibrinoliza je proces degradacije fibrinske mreže plazminom koji nastaje aktivacijom plazminogena tkivnim aktivatorom (t-PA), odnosno urokinaza aktivatorom plazminogena (u-PA). Paralelno sa aktivacijom proteina C, oštećenje tkiva dovodi do povećanog oslobađanja t-PA, pa će se u cirkulaciji naći visoke vrednosti t-PA i niske vrednosti PAI-1 koje vode u hiperfibrinolitičko stanje. Akutno oslobađanje t-PA rezultuje aktivacijom plazmina i posledičnom degradacijom fibrinogena i fibrina. Aktivacija koagulacije, odnosno stvoreni trombin takođe stimuliše produkciju t-PA. Aktivnost PAI-1 ostaje ista i nekoliko sati od povrede i to vreme, nazvano „antifibrinolitički proces“, verovatno značajno utiče na fibrinolitičko stanje.<sup>20,21</sup>

Hiperfibrinoliza je prisutna kod oko 20% povređenih na prijemu u bolnicu.<sup>22</sup> Njen značaj ogleda se u visokoj stopi ranog mortaliteta kod traumatizovanih pacijenata koja je potencijalno preventabilna, a ne u njenoj incidenciji. Naime, postoje tri moguća fenotipa kod teške traume prisutna na prijemu u bolnicu – pacijenti sa hiperfibrinolitičkim fenotipom, sa fiziološkom lizom i prokoagulantnim stanjem, odnosno odsustvom fibrinolize koje se u literaturi naziva *fibrinolytic shutdown*.<sup>23</sup> U multicentričnoj prospektivnoj opservacionoj studiji, koja je uključivala 2.450 pacijenata podeljenih u tri kategorije bazirano na stepenu lize ugruška merenog tromboelastografijom, pokazana je najveća učestalost upravo fenotipa sa odsustvom lize – kod 46% ispitanika (i mortalitetom od 22%) koju sledi fenotip sa fiziološkom lizom sa 36% (mortalitet 14%) i, naposljetku, hiperfibrinolitički fenotip sa 18% i sa najvećim mortalitetom od 34%.<sup>24</sup> Nedavno objavljeni podaci sugerišu da pacijenti sa hiperfibrinolitičkim fenotipom umiru u prva 24h od prijema ili prelaze u prokoagulantni fenotip. Nasuprot tome, 70% pacijenata sa *fibrinolytic shutdown* fenotipom perzistira sa odsustvom lize do 120 časova po prijemu. Dok hiperfibrinolitički fenotip nosi najveći mortalitet u prva 24h, *fibrinolytic shutdown*, koji perzistira 24h, povezan je sa većim kasnim mortalitetom.<sup>25</sup> Na osnovu navedenih dokaza, ako se sa jedne strane nalazi prokoagulantno stanje sa eventualnim rizikom nastanka tromboembolijskih komplikacija, a sa druge hiperfibrinoliza koja tokom vreme navodi u hiperkoagulabilnost ili smrtni ishod, postavlja se pitanje da li je uniformna hemostatska terapija adekvatna ili zahteva individualni pristup.

### ***Traneksamična kiselina – aktuelne preporuke***

Traneksamična kiselina (trans-4-aminomethyl cyclohexane-1-carboxylic acid, *Tranexamic Acid*, TXA) je sintetski analog lizina koji je kompetitivni inhibitor plazminogena i u većim dozama nekompetitivni inhibitor plazmina. Vezujući se za plazmin sprečava njegovo vezivanje za fibrin i sledstvenu fibrinolizu.<sup>26</sup> Međutim, u in vitro uslovima pokazalo se da TXA u preporučenim dozama ima različito delovanje na t-PA i u-PA aktivaciju plazminogena i da može potencirati u-PA posredovanu fibrinolizu.<sup>27</sup> Ovo bi moglo objasniti zašto primena TXA nakon tri sata od povređivanja ne daje očekivane rezultate.

U krvi brzo po i.v primeni TXA postiže maksimalne koncentracije koje potom padaju multieksponencijalno, u malom procentu vezuje se za proteine plazme (plazminogen), distribuira se u sva tkiva i telesne tečnosti, izlučuje urinarnom ekskrecijom uglavnom nepromenjena, a poluvreme eliminacije je oko 120 minuta. U antifibrinolitičkim dozama, u različitim tkivima ostaje i do 17h, dok se u serumu nalazi oko do osam sati. Neželjeni efekti kao što su hipotenzija i konvulzije mogu se izbeći sporom primenom, odnosno adekvatnim doziranjem.

Prema poslednjim preporukama Evropskog vodiča za menadžment masivnog krvarenja i koagulopatije u traumi, traneksamična kiselina treba da se primeni što je pre moguće, a najkasnije za do tri sata od povrede kod pacijenta koji krvari ili je u riziku od značajnog krvarenja. Inicijalnu dozu traneksamične kiseline od 1g (u i.v infuziji trajanja od 10 minuta) prati i.v infuzija od 1g tokom narednih osam časova. Takođe, primena TXA ne treba da čeka na rezultate visokoelastičnih testova već, naprotiv, treba razmotriti njenu prehospitalnu primenu.<sup>26</sup>

Ove preporuke su dominantno bazirane na CRASH-2 studiji koja je sprovedena na više od 20.000 traumatizovanih pacijenata sa krvarenjem ili u riziku od značajnog krvarenja. Ispitujući efekte rane primene TXA, rizik od nastanka tromboembolijskih komplikacija i primenu krvi i njenih derivata, pokazala je da primena TXA smanjuje rizik od mortaliteta bilo kog uzroka tokom 28 dana od povrede ali bez značajne razlike u primenjenim transfuzijama kao i u učestalosti venskog tromboembolizma.<sup>28</sup> Detaljnija analiza podgrupe u studiji pokazala je da primena TXA u prva tri sata od povrede smanjuje rizik od smrtnog ishoda usled krvarenja i to značajno ukoliko se da u prvom satu (2.5%); odatle preporuka eksperata da se prva doza TXA da već tokom transporta do bolnice. Nasuprot tome, pokazano je da primena TXA van tročasovnog prozora povećava ovaj rizik za 1,3%.<sup>29</sup>

Prateći protokol prethodne studije, CRASH-3 studija ispitivala je efekte primene TXA u prva tri sata od izolovane intracerebralne povrede (isključujući pacijente sa GCS 3 i dilatiranim zenicama). Pokazala je da je rizik od smrtnog ishoda kod blagih i srednje teških povreda značajno niži u grupi koja je primila TXA, naročito kod ranije primene, a bez značajne razlike u ishodu kod teških intracerebralnih povreda. I ovde rezultati nisu pokazali značajnu razliku u pogledu tromboembolijskih komplikacija niti konvulzija.<sup>30</sup>

Oslanjajući se na rezultate CRASH studija ipak treba imati u vidu njihove razmere, odnosno različitost uslova u kojima su sprovedene (budući da se radi o velikom broju država učesnica, centara sa lokalnim protokolima za zbrinjavanje, dijagnostiku i nadoknadu kod traumatizovanih pacijenata), subjektivnost procene rizika od krvarenja, uniformnost primenjene doze i otežano izdvajanje podataka o prehospitalnoj primeni TXA. Ovakav kritički osvrt postavlja nova pitanja o primeni TXA u traumi na koja treba odgovoriti. U preporukama aktuelnog Evropskog vodiča za menadžment masivnog krvarenja i koagulopatije u traumi, baziranog na podacima CRASH studija, kliničaru je ostavljena procena „masivnog krvarenja i rizika od značajnog krvarenja”, što indikaciono područje ostavlja širokim i nejasno definisanim, a to dalje postavlja pitanje bezbednosti primene.

### ***Indikacija za primenu TXA***

Pitanje od najvećeg značaja jeste kome zapravo treba TXA ili kako pretpostaviti hiperfibrinolizu još u prehospitalnim uslovima. Kako je najveći procenat smrtnosti u traumi vezan upravo za *fibrinolytic shutdown* fenotip, prirodno se javila bojazan da slobodna primena TXA nije uvek primerena. Primećeno je da postoji rizik od nastanka mikrotromboza kod pacijenata sa fiziološkom lizom ili njenim odsustvom.<sup>31</sup> Takođe, prema nadavno objavljenoj studiji, primena TXA u traumi u vezi je sa nastankom multiple organske disfunkcije (*Multiple Organ Failure*, MOF) kod hiperfibrinolitickog i "fibrinolytic shutdown" fenotipa.<sup>32</sup> Iako još uvek nema većih studija koje bi potvrdile ove podatke postavljeno je pitanje opravdanosti primene TXA bez prethodno učinjenih viskoelastičnih testova. Sa druge strane posmatrano, ATK je brz, dinamičan proces koji ne može da čeka na rezultate testova. Plazmin-tromboelastografija (TEG) je nedavno predstavljen kao novi test tromboelastografije koji za vreme od pet minuta može stratifikovati pacijente sa rizikom od hiperfibrinolize.<sup>33</sup> U budućnosti bi ovako brzi testovi mogli rešiti problem prave indikacije za TXA.

### ***Efekti rane primene TXA***

Na osnovu dosad poznatih patofizioloških mehanizama, ATK je proces koji započinje gotovo odmah po povređivanju i hiperfibrinoličko stanje bi trebalo prevenirati ranom primenom TXA. Iako je smrtnost usled krvarenja u traumi najveća u prehospitalnim uslovima, preporuke evropskog vodiča o jednostavnoj primeni TXA u prvom „zlatnom satu” nisu zaživele u celosti.

Nedavna multicentrična randomizovana studija ROC-TXA pratila je efekte rane primene TXA kod izolovane umereno teške i teške intrakranijalne povrede na mortalitet nakon 28 dana i neurološki ishod nakon perioda od šest meseci.<sup>34</sup> Iako rezultati nisu pokazali značajnu razliku između primene TXA i placeba, ova studija je prvo

veliko prehospitalno istraživanje od značaja. Uključila je 1.063 pacijenta kojima je ordinirana TXA na osnovu GCS, a pre učinjene dijagnostike pokazala je da nije jednostavno dizajnirati odgovarajuće istraživanje o prehospitalnoj primeni jer je na taj način uključila ne samo izrazito teške povrede u kojima malo verovatno TXA može imati efekta, već i kome drugih uzroka.

Za ovom studijom usledila je nova multicentrična randomizovana studija u SAD koja je ispitivala bezbednost i efekte primene TXA u dozi od 1g u okviru prva dva sata od povrede, odnosno tokom transporta do prvog trauma centra kod pacijenata u riziku od krvarenja. Uključeni su pacijenti sa hipotenzijom i tahikardijom. Rezultati nisu pokazali uticaj na tridesetodnevni mortalitet osim kod posebne kategorije pacijenata. Kod onih kod kojih je hemoragijski šok bio ozbiljniji (sistolni krvni pritisak  $\leq 70$  mmHg), kao i kod primene u okviru prvog sata, mortalitet je bio značajno niži.<sup>35</sup> Subjektivnost procene rizika od krvarenja zamerena CRASH studijama ovakvim dizajnom je donekle prenebregnuta i ova, kao i studije koje su u toku, mogle bi dopuniti postojeće preporuke.

### ***Istovremena primena TXA i drugih faktora koagulacije u TIK-u***

Kako je fibrinogen najosetljiviji na spoljašnje faktore, najbrže mu opada koncentracija u TIK-u. Odatle ne čude dokazi da rana nadoknada fibrinogena dovodi do redukcije krvarenja, potreba za transfuzijom i mortaliteta.<sup>36</sup> Velika multicentrična retrospektivna studija MATTERS sprovedena u vojnim uslovima pokazala je benefit od jedne doze TXA na preživljavanje ali još veći benefit ukoliko se primeni sa krioprecipitatom.<sup>37</sup> Ovo je probudilo interesovanje za primenu drugih faktora sa TXA u prehospitalnim uslovima. Trenutno je u fokusu primena koncentrata fibrinogena koji bi bio vrlo jednostavno primenljiv u prehospitalnim uslovima u odnosu na krioprecipitat. Rezultati studija koje su u toku i ispituju njihovu primenu (FEISTY, ProoF-iTH i CRYOSTAT-2 studija) se očekuju.

Primena sveže smrznute plazme u terapiji TIK-a u vojnim uslovima u PAMPer studiji pokazala je značajno niži mortalitet u grupi pacijenata koji su u riziku od hemoragijskog šoka, a transportuju se do trauma-centra duže od 20 minuta.<sup>38</sup> Kako u civilnim uslovima ovo nije praktično izvodljiva terapijska mera, postavlja se pitanje da li bi primena protrombinskog kompleksa, uprkos velikom trombogenom potencijalu, mogla naći mesta u terapiji TIK-a.

### ***Bezbednost primene TXA***

Rizik od razvoja tromboembolijskih komplikacija vezanih za primenu TXA u CRASH studiji nije bio povišen u odnosu na placebo.<sup>29</sup> Za razliku od toga, rezultati

MATTERS studije pokazali su značajno veću učestalost tromboze dubokih vena nogu i plućne tromboembolije.<sup>39</sup> Ovakva razlika u rezultatima se delimično može objasniti većim stepenom povrede i opsežnijom prehospitalnom nadoknadom u vojnim u odnosu na civilne uslove povređivanja. Takođe, pitanje vremena u kojem se primenjuje TXA može biti od važnosti jer je kod teških trauma najčešći *fibrinolytic shutdown* fenotip. U svakom slučaju, teoretski rizik od tromboembolijskih komplikacija ne bi trebalo da prevagne u odnosu na jasnu dobrobit od rane primene TXA u traumatskoj koagulopatiji ali ne treba biti zanemaren naročito uz primenu drugih protrombogenih faktora.<sup>40</sup>

U kardiohirurgiji gde se primenjuju visoke doze TXA (80-100mg/kg) konvulzije su poznat, dozno-zavisan, neželjeni efekat. Smatra se da je mehanizam nastanka inhibicija centralnih glicinskih i GABA A receptora i da efekat može biti ublažen lekovima koji modulišu njihovu aktivnost, a potenciran renalnom insuficijencijom ili oštećenjem hematoencefalne barijere.<sup>41</sup> Preporuka za primenu bolusne doze od 1g praćene osmočasovnom infuzijom još 1g TXA dolazi iz *Cochrane*-ove baze podataka iz 2007. godine o primeni antifibrinolitike terapije u hirurgiji bez posebnog osvrta na traumu.<sup>42</sup> U ROC-TXA studiji, međutim, primećeno je da je učestalost konvulzija bila značajno veća u grupi pacijenata kojima je ordiniran bolus od 2g TXA u odnosu na grupe koje su primile dozu od 1g, odnosno placebo.<sup>34</sup> Iako je preporučena doza bezbedna, ispod praga za pojavu konvulzija, još uvek nedostaju podaci o tome da li bi individualno doziranje bilo efikasnije od empirijske primene leka.

## Zaključak

Primena TXA kiseline u traumom indukovanoj koagulopatiji je jednostavan i pristupačan terapijski pristup koji bi trebalo primeniti u prehospitalnom periodu kod onih pacijenata koji krvare ili su u riziku od značajnog krvarenja. Implementacija ove terapije u našoj zemlji još nije zaživela.

## Literatura

1. National Vital Statistics System, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 10 Leading Causes of Death by Age Group, United States – 2013. Atlanta, GA: Office of Statistics and Programing, National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention. Available at:[http://www.cdc.gov/injury/images/lcharts/leading\\_causes\\_of\\_death\\_by\\_age\\_group\\_2013-a.gif](http://www.cdc.gov/injury/images/lcharts/leading_causes_of_death_by_age_group_2013-a.gif). Accessed January 11, 2016.
2. Callcut RA, Kornblith LZ, Conroy AS, et al. The why and how our trauma patients die: a prospective multicenter Western Trauma Association study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019; 86: 864–70.



3. Gruen RL, Jurkovich GJ, McIntyre LK, Foy HM, Maier RV. Patterns of errors contributing to trauma mortality: lessons learned from 2,594 deaths. *Ann Surg.* 2006; 244(3): 371–80.
4. K Brohi, J Singh, M Heron, T Coats. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma.* 2003; 54 (6): 1127–30.
5. Cap A, Hunt B. Acute traumatic coagulopathy. *Curr Opin Crit Care.* 2014; 20: 638–45.
6. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, Pittet JF. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008; 64: 1211–7.
7. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2013;17:R76.
8. Cohen MJ, Kutcher M, Redick B, et al. Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 75: S40–7.
9. SE Niles, DF McLaughlin, JG Perkins, et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *J Trauma.* 2008; 64(6): 1459–65.
10. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury.* 2007 Mar; 38(3): 298–304.
11. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma.* 2003 Jul; 55(1): 39–44.
12. Simmons JW, Powell MF. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *Br J Anaesth* 2016; 117: 31–43.
13. MJ Cohen, M Kutcher, B Redick, et al., PROMMTT Study Group Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2008; 75 (1 suppl 1): S40–S47.
14. MJ Cohen, M Call, M Nelson, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg.* 2012; 255(2): 379–85.
15. Johansson PI Stensballe J Rasmussen LS Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg* 2011; 254: 194–200.
16. Kornblith LZ, Kutcher ME, Redick BJ, Calfee CS, Vilardi RF, Cohen MJ. Fibrinogen and platelet contributions to clot formation: implications for trauma resuscitation and thromboprophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 255–63.
17. Wohlaer MV, Moore EE, Thomas S, et al. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 739–46.
18. Moore HB, Moore EE, Chapman MP, et al. Viscoelastic measurements of platelet function, not fibrinogen function, predicts sensitivity to tissue-type plasminogen activator in trauma patients. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1878–87.
19. MP Chapman, EE Moore, HB Moore, et al. Overwhelming tPA release, not PAI-1 degradation, is responsible for hyperfibrinolysis in severely injured trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 80(1): 16–25.

20. Coats TJ, Morsy M. Biological mechanisms and individual variation in fibrinolysis after major trauma. *Emerg Med J* 2020; 37: 135–40.
21. Raza I, Davenport R, Rourke C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 307–14.
22. Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood* 2016; 128: 1043–9.
23. HB Moore, EE Moore, E Gonzalez, et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 77(6): 811–817.
24. Moore HB, Moore EE, Liras IN, et al. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2,540 severely injured patients. *Am Coll Surg* 2016; 222: 347–55.
25. Roberts DJ, Kalkwarf KJ, Moore HB, et al. Time course and outcomes associated with transient versus persistent fibrinolytic phenotypes after injury: a nested, prospective, multicentred cohort study. *J Trauma Acute Care Surg* 2019; 86: 206–13.
26. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical care*. 2019; 5: R22.
27. Christopher D Barrett<sup>1</sup>, Hunter B Moore, Yi-Wen Kong, Michael P Chapman, Ganapathy Sriram, Dan Lim, Ernest E Moore, Michael B Yaffe. Tranexamic acid mediates proinflammatory and anti-inflammatory signalling via complement C5a regulation in a plasminogen activator-dependent manner. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019 Jan; 86(1): 101–107.
28. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, et al. 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. *Lancet*. 2010; 376(9734): 23–32.
29. Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, Gando S, Guyatt G, Hunt BJ, Morales C, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9771): 1096–101.
30. CRASH-3 Trial Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (-CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394: 1713–23.
31. Coleman, J. R., Moore, E. E., Moore, H. B., Chapman, M. P., Cohen, M. J., Silliman, C. C., & Sauaia, A. Tranexamic acid disturbs the dynamics of postinjury fibrinolysis. *ANZ Journal of Surgery*. 2020; 90(4): 420–422.
32. Richards JE, Fedeles BT, Chow JH, Morrison JJ, Renner C, Trinh AT et al. Is Tranexamic Acid Associated With Mortality or Multiple Organ Failure Following Severe Injury?. *SHOCK*. 2021; 55(1): 55–60.
33. Barrett CD, Moore HB, Vigneshwar N, Dhara S, Chandler J, Chapman MP, Sauaia A, Moore EE, Yaffe MB. Plasmin thrombelastography rapidly identifies trauma patients at risk for massive transfusion, mortality, and hyperfibrinolysis: A diagnostic tool to resolve

- an international debate on tranexamic acid? *J Trauma Acute Care Surg.* 2020 Dec; 89(6): 991–998.
34. Rowell SE, Meier EN, McKnight B, et al. Effect of out-of-hospital tranexamic acid vs placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe traumatic brain injury. *JAMA* 2020; 324: 961–74.
  35. Guyette FX, Brown JB, Zenati MS, et al. Tranexamic Acid During Prehospital Transport in Patients at Risk for Haemorrhage After Injury: A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2021; 156(1): 11–20.
  36. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical care.* 2019; 23: 98.
  37. Morrison JJ, Ross JD, Dubose JJ, Jansen JO, Midwinter MJ, Rasmussen TE. Association of cryoprecipitate and tranexamic acid with improved survival following wartime injury: findings from the MATTERS II study. *JAMA Surg* 2013; 148: 218–25.
  38. Pusateri AE, Moore EE, Moore HB, et al. Association of prehospital plasma transfusion with survival in trauma patients with hemorrhagic shock when transport times are longer than 20 minutes: a post hoc analysis of the PAMPer and COMBAT clinical trials. *JAMA Surg.* 2020; 155, e195085.
  39. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERS) Study. *Arch Surg.* 2012; 147(2): 113–119.
  40. Benipal S, Santamarina JL, Vo L, Nishijima DK. Mortality and thrombosis in injured adults receiving tranexamic acid in the post-CRASH-2 era. *West J Emerg Med* 2019; 20: 443–53.
  41. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: cause and treatment. *Ann Neurol* 2016; 79: 18–26.