



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika, Klinikinės medicinos institutas

Arnas Jasinskas, VI kursas, 2 grupė

Vientisųjų studijų magistro baigiamasis darbas

TRANEKSAMINĖS RŪGŠTIES PANAUDOJIMO REKOMENDACIJOS
IR RIZIKA VALDANT ŪMŲ KRAUJAVIMĄ NEUROCHIRURGIJOJE
ANESTEZIJOS METU

RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF TRANEXAMIC ACID AND
THE RISK IN THE MANAGEMENT OF ACUTE BLEEDING DURING
ANESTHESIA IN NEUROSURGERY

Darbo vadovė

Asist. dr. Diana Gasiūnaitė

Katedros ar klinikos vadovė

Prof. (HP) dr. Jūratė Šipylaitė

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas:

arnas.jasinskas@mf.stud.vu.lt

Turinys.....	2
Santrumpos	3
Santrauka	4
Raktažodžiai	4
1. Įvadas.....	5
2. Metodologija.....	5
2.1. Tyrimo tikslai.....	5
2.2. Apžvalgos struktūra	6
2.3. Literatūros apžvalgos paieškos strategija	6
2.4. Klinikinių gairių paieškos strategija	7
3. Literatūros apžvalga	8
3.1. TXA istorija ir raida:.....	8
3.2. TXA veikimo mechanizmas	9
3.3. Tyrimai apie TXA taikymą neurochirurgijoje	11
4. Dabartinės gairės	29
4.1. Bendrųjų TXA vartojimo gairių santrauka	29
4.2. Gairių TXA vartojimo neurochirurgijoje apžvalga	30
5. Diskusija	32
5.1. Literatūros apžvalgos ir gairių išvadų palyginimas	32
5.2. Rekomenduojamos gairių tobulinimo kryptys.....	35
5.3. Tyrimo apribojimai ir trūkumai	36
6. Išvados ir apibendrinimas	37
Šaltiniai.....	37

Santrumpos	Paaškinimas	Santrumpos	Paaškinimas
AIT	Atsitiktinių imčių tyrimas		Pageidautinų ataskaitų elementų sisteminių apžvalgų ir meta-
CSDH	Lėtinė subdurinė hematoma (<i>Chronic Subdural Hematoma</i>)	PRISMA	analizių gairės (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
DCI	Uždelsta smegenų išemija (<i>Delayed Cerebral Ischemia</i>)	RR	Reliatyvi rizika
EACA	Epsilon-aminokaprojinė rūgštis		Subarachnoidinė hemoragija /
FDA	JAV Maisto ir vaistų administracija (<i>Food and Drug Administration</i>)	SAH / aSAH	Aneurizminė subarachnoidinė hemoragija
GABA	Gamma-aminosviesto rūgštis (Gamma-Aminobutyric Acid)	TBI	Galvos smegenų trauma (<i>Traumatic Brain Injury</i>)
GOS	Glazgo išiečių skalė (<i>Glasgow Outcome Scale</i>)	tTXA	Vietišškai (lokaliai) skiriama traneksaminė rūgštis
ICH	Intracerebrinis kraujavimas	TXA	Traneksaminė rūgštis
mg/kg	Miligramai kilogramui kūno svorio		
mg/dL	Miligramai decilitre		
μmol/L	Mikromoliai litre		
NTIB	Netrauminis intrakranijinis kraujavimas (<i>Non-Traumatic Intracranial Bleeding</i>)		

Santrauka

Traneksaminė rūgštis vis dažniau taikoma chirurginėje praktikoje dėl savo kraujavimo stabdymo savybių ir palankaus saugumo profilio. Šiame darbe siekiama išnagrinėti šio vaisto vartojimo galimybes neurochirurgijoje pagal dabartinę duomenų bazę, taip pat palyginti dabartines klinikines gaires, išskiriant potencialias jų tobulinimo kryptis. Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, analizuojant 2020-2025 m. PubMed duomenų bazėje publikuotas sisteminės peržvalgas, susijusias su traneksaminės rūgšties panaudojimu neurochirurginėse operacijose. Taip pat išnagrinėtos aktualiausios tarptautinės ir nacionalinės klinikinės gairės dėl šio vaisto taikymo chirurgijoje, įskaitant specifines neurochirurgines operacijas. Gauti rezultatai rodo, jog traneksaminė rūgštis yra veiksminga esant galvos smegenų traumai, ypač ją skiriant kuo anksčiau po sužeidimo. Taip pat, jog ji yra saugi ir veiksminga stuburo chirurgijoje bei pediatriinėse operacijose. Duomenys rodo, jog TXA vartojimas nėra reikšmingai susijęs su didesne tromboembolinių įvykių rizika. Lyginant esamas gaires, siūloma tikslinti traneksaminės rūgšties dozavimo rekomendacijas traumos atvejais, įtraukti vietinio vartojimo rekomendacijas neurochirurgijoje bei aiškiau apibrėžti traneksaminės rūgšties taikymą vaikų populiacijoje. Rekomenduojama tęsti tyrimus dėl vaisto saugumo ir veiksmingumo subarachnoidinių hemoragijų chirurginio gydymo atvejais bei įvertinti galimų nepageidaujamų reiškinių dažnį priklausomai nuo vartojamos vaisto dozės.

Abstract

Tranexamic acid is increasingly used in surgical practice due to its haemostatic properties and favorable safety profile. The aim of this paper is to explore the potential of this drug in neurosurgery based on the latest evidence, and to compare current clinical guidelines, highlighting potential areas for improvement. A systematic literature review was performed by analyzing systematic reviews published in the PubMed database between 2020 and 2025 related to the use of tranexamic acid in neurosurgical procedures. The most relevant international and national clinical guidelines on the use of tranexamic acid in surgery, including specific neurosurgical procedures, were also analyzed. The results showed that tranexamic acid is effective in traumatic brain injury, especially when administered as early as possible after injury. It is also safe and effective in spinal surgery and paediatric surgery. The data show that tranexamic acid use is not significantly associated with an increased risk of thromboembolic events. In comparing the current guidelines, it is suggested to revise the dosing recommendations for tranexamic acid in trauma, to include recommendations for the use of topical tranexamic acid in neurosurgery, and to clarify the use of tranexamic acid in the paediatric population. It is recommended to continue studies on the safety and efficacy of the drug in the surgical treatment of subarachnoid haemorrhages and to assess the incidence of potential adverse events depending on the dosage.

Raktažodžiai

traneksaminė rūgštis, neurochirurgija, kraujavimo valdymas, sisteminė apžvalga, klinikinės gairės, saugumo profilis

1. Įvadas

Kraujavimas tebėra dažna operacijų komplikacija, ypač kai numatoma didesnė kraujo netekimo rizika. Netgi iš pirmo žvilgsnio nesudėtingos procedūros, tokios kaip virškinamojo trakto endoskopija ar dantų ištraukimas, pacientas gali patirti netikėtą kraujavimą. Anestezijos metu gydytojui yra svarbu įvertinti kraujavimo riziką ir jos išvengti arba kraujavimą suvaldyti optimaliomis priemonėmis, todėl būtina nuolat tobulinti kraujavimo valdymo strategijas. Masyvus kraujo netekimas gali reikšmingai apsunkinti paciento būklę, sukeldamas hipovoleminį šoką ir skatindamas daugybinių organų nepakankamumą. Šie veiksniai padidina mirštamumo ir komplikacijų riziką, ypač pacientams, kurių būklė jau yra komplikkuota dėl sunkios patologijos ar gretutinių ligų.

Traneksaminė rūgštis (TXA) yra perspektyvi ir vis plačiau taikoma kraujavimo valdymo priemonė įvairiose chirurgijos srityse. Ji yra sintetinė krešulio skaidymo procesą (fibrinolizę) stabdanti medžiaga, dėl to vadinama antifibrinolizine medžiaga. TXA stabilizuoja kraujo krešulius, tad yra veiksmingas hemostatinis agentas – medžiaga, stabdanti kraujavimą. Jos gebėjimas sumažinti kraujavimą ir sąlyginai palankus saugumo profilis lėmė jos augantį populiarumą įvairiose medicinos srityse, įskaitant traumatologiją, akušeriją ir chirurgiją. Nepaisant šių privalumų, TXA taikymas kelia iššūkių. Jos veiksmingumo ir saugumo vertinimas sudėtingesnėse situacijose, tokiose kaip kraujavimas neurochirurginių intervencijų metu, vis dar reikalauja išsamesnių tyrimų.

Vienas tokių sudėtingų situacijų pavyzdžių – intracerebrinio kraujavimo valdymas neurochirurgijos kontekste. Kraujavimas neurochirurginių intervencijų metu kelia ypatingą pavojų dėl ribotos kaukolės erdvės ir jautrios smegenų struktūrų anatomijos. Net ir nedidelis kraujo kiekis gali sukelti reikšmingą intrakranijinį spaudimą, neurologinių funkcijų pablogėjimą ar mirtį. Todėl veiksmingas kraujavimo valdymas neurochirurgijoje pagerina pacientų sveikimą, sumažina mirštamumą ir palengvina sveikimo procesą.

2. Metodologija

2.1. Tyrimo tikslai

Šio darbo tikslas – identifikuoti ir apibendrinti dabartinį TXA naudojimo efektyvumą ir saugumą neurochirurginių procedūrų ir operacijų metu, aptarti, kaip naujausi tyrimai galėtų turėti įtakos esamoms gairėms.

Pagrindinės priemonės šiam tikslui pasiekti yra:

1. Peržvelgti su TXA naudojimu neurochirurgijoje susijusius aktualiausius tyrimus, nustatant esamą duomenų bazę ir įrodymų trūkumus.
2. Pateikti įrodymais pagrįstas rekomendacijas dėl TXA taikymo neurochirurgijoje, palyginant jas su dabartinėmis gairėmis.

2.2. Apžvalgos struktūra

Šiame darbe remtasi literatūros apžvalga, siekiant įvertinti TXA taikymą neurochirurgijoje. Pirmiausia analizuojami pagrindiniai TXA veikimo principai ir tyrimai, kurie sudaro jos taikymo pagrindą chirurginėje praktikoje, tokie kaip CRASH-2 ir CRASH-3. Plačiai aptariamas TXA veiksmingumas ir saugumas neurochirurgijoje, analizuojant aktualias sistemines apžvalgas ir meta-analizes, išleistas per pastaruosius 5 metus. Tyrimai sugrupuoti pagal konkrečias neurochirurgijos procedūras: galvos smegenų traumą (TBI), stuburo chirurgiją, subarachnoidinę hemoragiją (SAH), lėtinę subdurinę hematomą (CSDH), vaikų neurochirurgiją ir onkologines operacijas. Kiekvienoje grupėje išskirti statistiškai reikšmingi rezultatai, pavyzdžiui, kraujo netekimo, transfuzijos poreikio ir komplikacijų skaičiaus sumažėjimas. Šiame skyriuje taip pat kritiškai įvertinamas TXA saugumo profilis, ypač dėl galimų pavojų, tokių kaip traukuliai ir tromboemboliniai reiškiniai.

Vėliau apžvelgiamos naujausios rekomendacijos TXA vartojimui bendrajame ir neurochirurginiame kontekste. Galiausiai, diskusijoje atkreipiamas dėmesys į gairių teiginius ir jų galimą atnaujinimą išvadomis iš literatūros apžvalgos. Šios temos apibendrinamos ir pateikiami pasiūlymai, kaip TXA galėtų būti pasitelkiama valdant kraujavimą neurochirurginiame kontekste.

Literatūros šaltiniams tvarkyti ir duomenų rinkimui palengvinti naudota nuorodų valdymo programa „Zotero“.

2.3. Literatūros apžvalgos paieškos strategija

Paieška buvo atlikta *PubMed* duomenų bazėje. Buvo naudojamas terminų derinys ir loginiai operatoriai. Paieškos laukelyje buvo įvesta: ("TXA" OR "tranexamic acid") AND ("neurosurgery" OR "ICH" OR "TBI"), pasirinktas paskutiniųjų 5 metų ir „*Systematic Review*“ filtras. Rezultatai pirmiausia buvo tikrinami pagal pavadinimą ir santrauką, po to – pagal įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus. Pasirinkti tokie įtraukimo ir atmetimo kriterijai:

- Įtraukimo kriterijai:
 - Tyrimai, paskelbti 2020-2025 m. anglų kalba.
 - Recenzuoti straipsniai – sisteminės apžvalgos ir meta-analizės.
 - Tyrimai, kuriuose pagrindinis dėmesys skiriamas TXA naudojimui neurochirurgijoje.
- Atmetimo kriterijai:
 - Tyrimai, kuriuose nėra patikimos sisteminės apžvalgos metodikos.
 - Straipsniai, parašyti ne anglų kalba arba visas tekstas neprieinamas.
 - Tyrimai, kuriuose daugiausia dėmesio skiriama ne chirurginiam kontekstui.

Nors iš pradžių buvo manoma, kad TXA ir anestetikų sąveika yra aktuali, dėl mokslinių duomenų trūkumo ji nebuvo įtraukta į tolesnę analizę.

Tyrimų atrankos procesas

Buvo rastos 52 sisteminės apžvalgos ir meta-analizės, atitinkančios pirminius paieškos kriterijus. Pirminėje peržvalgoje visi darbai buvo peržiūrėti ir įtraukti į rezultatų lentelę, siekiant įvertinti jų tematiką ir metodologinį tinkamumą. Atliekant antrinę peržvalgą, buvo atmetami tie tyrimai, kurie analizavo konservatyvų gydymą, o ne chirurginį. Pašalinti 5 tyrimai, kurie tyrė CSDH konservatyvų gydymą su TXA be chirurginės intervencijos.

Galutinėje analizėje liko **47 sisteminės apžvalgos ir meta-analizės**, kuriose vertinamas TXA veiksmingumas ir saugumas neurochirurginėse situacijose. Jos randamos 1-oje lentelėje, pavadinimu „Tyrimų apie TXA taikymą neurochirurgijoje rezultatai.“

2.4. Klinikinių gairių paieškos strategija

Atskira paieškos strategija buvo taikoma siekiant nustatyti aktualias su TXA vartojimu susijusias gaires. Informacijos šaltiniai apėmė:

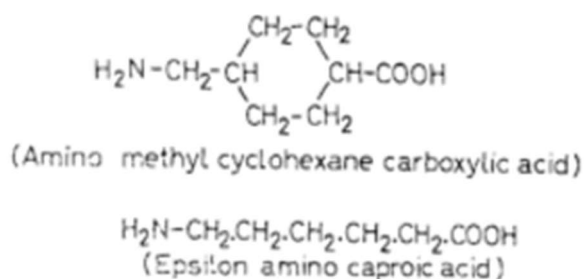
- Oficialius sveikatos priežiūros institucijų ir profesinių asociacijų internetinius puslapius, įskaitant neurochirurgijos, anesteziologijos ir intensyviosios terapijos sritis atstovaujančias organizacijas.
 - Pirmenybė buvo teikiama tarptautinėms gairėms, vėliau – nacionalinėms ir regioninėms, atsižvelgiant į jų aktualumą neurochirurgijos kontekste.
- Viešai prieinamas klinikines gaires, randamas per tikslinę paiešką internetinėse duomenų bazėse ir oficialiuose šaltiniuose, naudojant standartizuotus paieškos terminus (pvz., „tranexamic acid guidelines“, „TXA neurosurgery“, „massive bleeding management“).
 - Tais atvejais, kai gairės turėjo kelias versijas, buvo pasirinkta naujausia arba oficialiai atnaujinta versija.

Ši strategija leido įtraukti tiek moksliniais tyrimais, tiek klinikinės praktikos principais grįstas rekomendacijas, aktualias TXA taikymui įvairiuose kraujavimo valdymo kontekstuose.

3. Literatūros apžvalga

3.1. TXA istorija ir raida:

TXA istorija prasideda Japonijoje po Antrojo pasaulinio karo, kai gydytojų sutuoktinių pora Shosuke ir Utako Okamoto pirmieji atrado TXA. Jų tyrimus paskatino didelis moterų mirštamumas dėl pogimdyminio kraujavimo, kuris tuo metu buvo pagrindinė moterų mirties priežastis Japonijoje. 1962 m. sutuoktiniai nustatė epsilon-aminokaproinę rūgštį (EACA) - cheminę medžiagą, galinčią slopinti plazminą – fermentą, atsakingą už fibrino krešulių skaidymą. Apie tai parašė savo pirmą straipsnį (1) 1962 m. žurnale „*Keio Journal of Medicine*“ Pripažindami EACA trūkumus, jie vėliau sukūrė veiksmingesnę alternatyvą – traneksaminę rūgštį. Nustatyta, kad TXA 27 kartus veiksmingiau nei EACA slopina fibrinolizę. Nepaisant to, kad TXA buvo daug žadanti, jos potencialas gerokai sumažinti mirštamumą nuo kraujavimo buvo plačiai pripažintas tik po kelių dešimtmečių.



1 pav. Iškarpas iš 1965 m. straipsnio, kuriame pristatoma AMCHA kaip efektyvesnė alternatyva

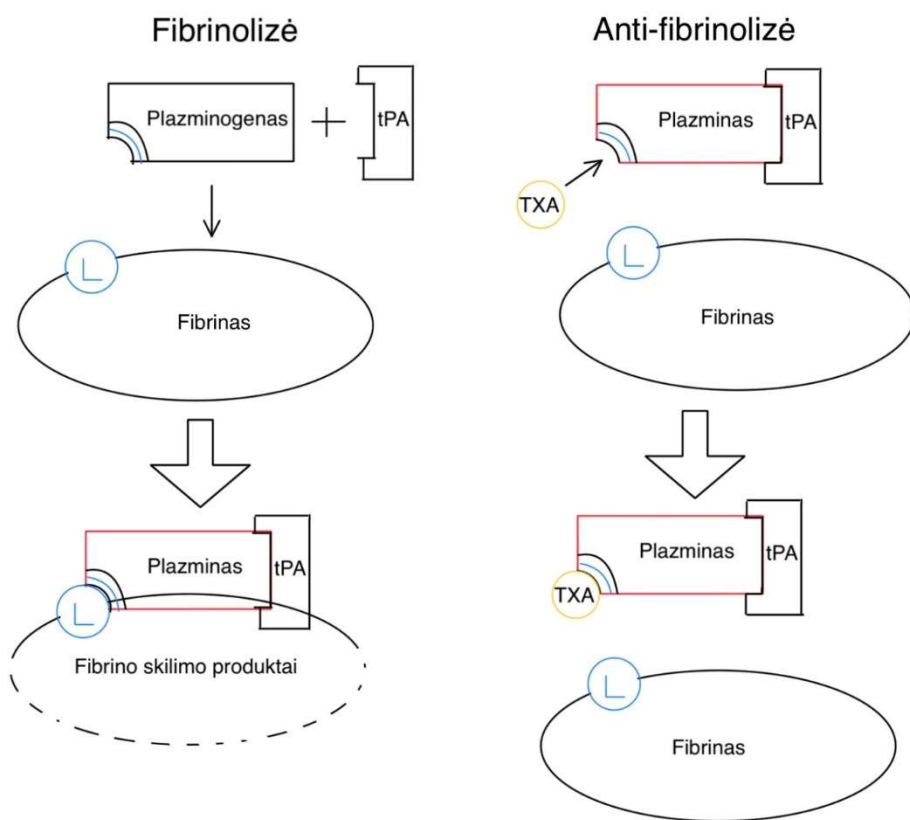
EACA. AMCHA vėliau pervadinta į TXA (2).

Iš pradžių TXA buvo vartojama ribotai. XX a. aštuntajame dešimtmetyje ji buvo patvirtinta gausiam menstruaciniam kraujavimui ir paveldimiems kraujavimo sutrikimams gydyti. Tik gerokai vėliau TXA pradėta plačiau naudoti traumų ir chirurgijos srityse. Svarbiausias CRASH-2 tyrimas (3), išleistas 2010 m., parodė, kad TXA gali sumažinti traumas patyrusių pacientų, kuriems pasireiškė stiprus kraujavimas, mirštamumą, jei ji buvo suleista per tris valandas nuo traumos. Šio tyrimo rezultatai buvo labai svarbūs ir paskatino visuotinį susidomėjimą TXA naudojimu įvairiose medicinos ir chirurgijos srityse.

Per pastaruosius du dešimtmečius mokslininkų susidomėjimas TXA tik augo. Svarbūs tyrimai, tokie kaip WOMAN tyrimas (4) (2017 m.), išryškino jos veiksmingumą mažinant su pogimdyviniu kraujavimu susijusį mirštamumą, o CRASH-3 tyrimas (5) (2019 m.) išplėtė jos reikšmę trauminių smegenų sužalojimų (TBI) atveju. Atsiradus naujiems įrodymams, toliau tiriama, kaip TXA galima naudoti neurochirurgijoje, kardiochirurgijoje ir ortopedinėse procedūrose, taip įtvirtinant jos, kaip gyvybiškai svarbaus antifibrinolizinio preparato, vaidmenį.

3.2. TXA veikimo mechanizmas

TXA yra sintetinis lizino analogas, slopinantis fibrinolizę – fiziologinį procesą, atsakingą už kraujo krešulių skaidymą.



2 pav. Supaprastinta fibrinolizės ir TXA veikimo schema

Fibrinolizės slopinimas

TXA veikia konkurencingai prisijungdama prie plazminogeno molekulėse esančių lizino prisijungimo vietų, todėl plazminogenas (arba jau aktyvuotas plazminas) negali prisijungti prie fibrino, pagrindinio kraujo krešulių struktūrinio baltymo. Paprastai plazminogenas prisijungia prie fibrino ir yra aktyvuojamas į plazminą tokiais fermentais kaip audinių plazminogeno aktyvatoriai (tPA) arba urokinazė. Aktyvus plazminas skaido fibriną į fibrino skilimo produktus, atlikdamas natūralų krešumo reguliavimą organizme. Blokuodama šį krešulių skaidymo etapą, TXA užkerta kelią krešulio skilimui ir sumažina kraujavimą.

Įrodymai, įskaitant 2022 m. tyrime (6) apibendrintus rezultatus, pabrėžia, kad ankstyvas TXA vartojimas (geriausiai per pirmąsias 3 valandas nuo kraujavimo pradžios) maksimaliai padidina TXA terapinę naudą, kaip parodė tokie tyrimai kaip CRASH-2. Pavėluotas vartojimas siejamas su mažesniu veiksmingumu dėl fibrinolizės progresavimo, kuris gali apriboti TXA gebėjimą stabilizuoti krešulius. Kitaip tariant – TXA neslopina jau prasidėjusios fibrinolizės, nes negali panaikinti ryšio tarp plazmino ir lizino, o tik jam užkirsti kelią.

Farmakokinetika ir vartojimo laikas

TXA farmakokinetika skiriasi priklausomai nuo vartojimo būdo. Suleidus TXA į veną, ji greitai pasiskirsto plazmoje, per kelias minutes pasiekia didžiausią koncentraciją ir veiksmingą antifibrinolizinį aktyvumą. Jos pusinės eliminacijos laikas yra 2 valandos, kai tiriamas jos veikimas sveikiems savanoriams. Didžioji dalis vaisto išsiskiria nepakitusi per inkstus, maždaug 95% pašalinama per 24 valandas. Dėl tokio išsiskyrimo per inkstus būtina koreguoti dozę pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Pasak JAV Maisto ir vaistų administracija (FDA) patvirtintos informacijos apie vaistą (7), pakeitimai daromi pagal serumo kreatinino kiekį. Esant lengvam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatininas 1,36-2,83 mg/dL arba 120-250 μmol/L), dozė mažinama iki maždaug 60% įprastinės dozės; kreatininui esant 2,83-5,66 mg/dL arba 250-500 μmol/L – iki 30%; esant sunkiam sutrikimui (>5,66 mg/dL arba >500 μmol/L), mažinama iki 15%.

Vartojant TXA peroraliai, didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama praėjus maždaug 3 valandoms po suvartojimo, o biologinis prieinamumas svyruoja tarp 30-50% (8). Dėl šio mažesnio sisteminio prieinamumo, palyginti su vartojimu į veną, TXA beveik niekada nevartojama peroraliai prieš operacijas ar jų metu.

Vartojant vietiskai arba lokaliai (topinė TXA, arba tTXA), sumažėja sisteminė absorbcija ir su ja susijusi rizika, nes infiltravimas vyksta tik toje vietoje, kurioje norima sumažinti kraujavimą.

Selektyvus veikimas

TXA veikimas yra selektyvus fibrinolizės atžvilgiu ir netrikdo pirminės hemostazės ar krešėjimo kaskados. Tai svarbu, nes TXA stabilizuoja esamus krešulius, neskatinama naujų susidarymo, taip nedidindama tromboembolinių komplikacijų rizikos. Dėl šio selektyvaus mechanizmo TXA yra ypač saugi ir veiksminga priemonė kraujavimui kontroliuoti įvairiose pacientų grupėse, įskaitant operuojamus ar traumą patyrusius pacientus.

Skyrimo būdai

Standartinis TXA skyrimo neurochirurgijoje metodas yra intraveninė infuzija. Tai leidžia vaistui cirkuliuoti sisteminiu būdu, slopinti fibrinolizę visame organizme ir sumažinti bendrą kraujo netekimą. TXA į veną paprastai skiriama kaip 1 g įsotinamoji dozė (boliusas), po kurios operacijos metu atliekama 1 g nepertraukiama infuzija, kad būtų palaikoma veiksminga koncentracija plazmoje. Šis būdas darbe bus vadinamas „1+1 schema“.

Kaip alternatyva sisteminei TXA naudojama tTXA tiesiai į chirurginę sritį, siekiant sumažinti vietinį kraujavimą. tTXA veikia lokaliai, slopindama fibrinolizę audinių pažeidimo vietoje ir stabilizuodama krešulio susidarymą be didelės sisteminės absorbcijos. Literatūroje nurodoma, kad neurochirurgijoje tTXA paprastai skiriama leidžiant vaistą per švirkštą tiesiai ant atvirų audinių ar į žaizdos ertmę, poodį, dažniausiai stuburo chirurgijoje (9). Šie metodai leidžia TXA sąveikauti su aktyviais kraujavimo paviršiais ir apriboja sisteminį poveikį.

Taip pat TXA gali būti naudojama peroraliai, kaip ilgalaikė antifibrinolizinė terapija. Dažniausiai ji vartojama ginekologijos srityje (pvz. menoragijai) ir pooperaciniame gydyme, ypač odontologijoje, ortopedijoje ir kardiochirurgijoje. Neurochirurgijoje toks vartojimas nedokumentuotas, taip pat nerasta jokių tyrimų apie peroralinį TXA vartojimą neurochirurginiame kontekste.

Centrinės nervų sistemos aspektai

Būtų pagrįsta manyti, jog ICH gydymas turėtų skirtis nuo įprastinio kraujavimo gydymo dėl kaukolės uždaro erdvės specifikos ir smegenų išemijos rizikos. Tačiau nėra aiškių įrodymų, kad TBI atveju TXA turėtų būti dozuojamas kitaip nei kitų trauminių kraujavimų atveju. Pagrindiniai tyrimai (CRASH-2 ir CRASH-3) įrodė jos veiksmingumą tiek bendrųjų trauminių kraujavimų, tiek TBI atvejais, todėl pabrėžtina ankstyvo skyrimo svarba, o ne skyrimo ar dozavimo skirtumas.

Nors TXA, esant ir nedidelėms koncentracijoms, prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą, jos tiesioginis poveikis centrinei nervų sistemai vis dar yra besitęsiančių tyrimų sritis. Yra duomenų, kad TXA kiekis likvoro gali pasiekti 10% jos kiekio kraujyje (10). Didelės TXA dozės siejamos su traukuliais, kurie, kaip manoma, atsiranda dėl jos poveikio gama amino sviesto rūgšties (GABA-A) receptoriams. Manoma, kad TXA konkuruoja su aminorūgštimi dėl prisijungimo prie GABA-A receptorių, juos blokuodama ir silpnindama jų slopinamąjį poveikį, taip padidindama bendrą neuronų aktyvumą, o tai gali išprovokuoti traukulius (11). Pastebėtina, kad šis šalutinis poveikis yra retas ir stebimas tik skiriant dideles sisteminės TXA dozes, arba netyčia suleidus TXA tiesiai į likvorą (12).

3.3. Tyrimai apie TXA taikymą neurochirurgijoje

Žemiau pateiktoje lentelėje apibendrinti atrinkti tyrimai ir jų duomenys. Remiantis „Pagrindinių radinių“ skiltimi, svarbiausios moksliniais duomenimis pagrįstos išvados yra šios:

1. TXA yra veiksminga esant TBI, ypač kai ji skiriama kuo anksčiau po sužeidimo, bet ne vėliau nei 3 valandos po jo (13–28). Dauguma tyrimų analizavo „1+1“ skyrimo schemą, vienas tyrimas argumentuoja už 2 g boliuso optimalumą (17), o vienas reikšmingo skirtumo tarp skyrimo schemų nerado (25). Ilgalaikis poveikis pacientų neurologinėms išėjimams lieka neaiškus.
2. Nei vienas analizuotas tyrimas nenurodo, kad TXA vartojimas reikšmingai susijęs su padidėjusia tromboembolinių įvykių rizika. Net 24 tyrimai teigia, kad TXA vartojimas reikšmingai nepadidina tromboembolinių reiškinių rizikos (15–22,25–27,29–41), nepaisant to, kokia doze ar koku būdu TXA yra skiriama. Vienas iš tų tyrimų teigia, kad TXA susijusi su mažesne kraujagyslių okliuzinių įvykių rizika (21). Tik vienas tyrimas teigia, jog TXA reikšmingai padidina traukulių riziką (30). Todėl galima pagrįstai teigti, jog TXA nesukelia reikšmingų papildomų nepageidaujamų reiškinių, jei skiriama įprastinėmis klinikinėmis sąlygomis.

3. Stuburo chirurgijoje tTXA gali būti naudojamas su panašiu efektyvumu kaip ir intraveninė forma, todėl ji yra tinkama alternatyva pacientams, kuriems TXA vartojimas sisteminiu būdu gali būti kontraindikuotinas. (29,40,42)
4. Pacientams, linkusiems į hidrocefaliją po aneurizminės subarachnoidinės hemoragijos (aSAH), TXA vartojimas yra prieštaringai vertinamas. 4 rastų tyrimų duomenys pasisako už jos skyrimą (41,43–45), 3 tyrimų duomenys teigia, jog TXA sukelia realią riziką, todėl turėtų būti neskiriama (30,46,47). Dėl konfliktuojančių radinių daroma išvada, kad TXA skyrimas aSAH pacientams turėtų būti kruopščiai apsvarstytas pagal klinikinę situaciją.
5. TXA yra saugi ir veiksminga pediatrijoms pacientams, įskaitant ir naujagimius, ypač kraniosinostozės chirurgijoje, kur ji gali reikšmingai ir saugiai sumažinti operacijos metu patiriamą kraujavimą. (39,48)

Mažiau moksliskai pagrįstos, tačiau vis tiek dėmesio vertos išvados. Dėl nepakankamo duomenų pagrįstumo šios išvados tolesnei analizei ir lyginimui su klinikinėmis gairėmis nebuvo įtrauktos:

- Lėtinių subdurinių hematomų (CSDH) gydyme TXA gali būti skiriama siekiant sumažinti hematomos atsinaujinimo po operacijos riziką be papildomo tromboembolinių komplikacijų pavojaus. (34,49–52)
- Visų analizuotų tyrimų, susijusių su spontanine ICH, išvados rodo, jog TXA skyrimas reikšmingai sumažina hematomos tūrio didėjimą (13,33,35,38). Viename tyrime ypač pabrėžiama, jog TXA buvo veiksmingesnė pacientams su vidutinio sunkumo ar sunkia hipertenzija (>160 mmHg sistolinis arterinis kraujo spaudimas matavimo metu) (13), kitame – didelės rizikos pacientams ir tiems, kuriems TXA skirta per greičiau nei 4,5 valandos. Tačiau reikšmingo poveikio neurologinėms išeitims nestebima, todėl TXA skyrimas išlieka abejotinas.
- Mažos intraveninės TXA dozės, t.y. <10 mg/kg boliusu, palaikomoji infuzija 1-5 mg/kg/h, gali būti pakankamai veiksmingos, kas gali padėti optimizuoti gydymo režimus ir išvengti per gausaus vaisto skyrimo (25,48,53).
- Taip pat keli skirtingas specifines neurochirurgines procedūras tiriantys tyrimai nurodo, kad TXA gali būti efektyvi saugiai gerinant pacientų išeitis. Tos procedūros yra laminektomija (54), intrakranijinių navikų rezekcijos (36,37,48,55–57) ir gilioji smegenų stimuliacija (58).

1 lentelė. Tyrimų apie TXA taikymą neurochirurgijoje rezultatai.

Autoriai ir publikavimo metai	Tyrimo objektas	Intervencijos ir vertinimo įrankiai	Pagrindiniai radiniai
Gao ir kiti, 2021 (13)	7 AIT, iš viso 3102 pacientai su spontanine arba traumine ICH.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė su kiekybine analize atlikta PubMed, Embase ir Cochrane Library paieškos būdu.	TXA reikšmingai sumažino hematomos išsiplėtimo greitį ($p = 0,002$) ir hematomos tūrio pokytį ($p = 0,03$), palyginti su placebo. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia hipertenzija, nauda buvo didesnė (hematomos išsiplėtimo greitis: $p = 0,02$; tūrio pokytis: $p = 0,04$). TXA rodė didesnį veiksmingumą mažinant hematomos tūrį būtent ICH atveju ($p = 0,06$).
Chen ir Chen, 2020(14)	6 AIT, iš viso 21 124 pacientai, patyrę TBI.	Meta-analizė atlikta, skiriama TXA (1 g pradinė dozė per 10-30 min., palaikomoji dozė 1 g per 8 val.) ir placebo.	TXA reikšmingai sumažino mirštamumą ($p = 0,004$) ir hematomos dydį smegenyse ($p = 0,04$), be reikšmingų skirtumų dėl poreikio chirurgijai ar GOS išiečių.
Zhang ir Liu, 2024(15)	11 AIT, iš viso 11 299 pacientai, patyrę TBI.	Meta-analizė, TXA buvo skiriama 1 g pradinė dozė, po kurios per 8 valandas buvo skiriama 1 g palaikomoji dozė.	TXA reikšmingai sumažino hematomos tūrį ($p = 0,03$), kai buvo skiriamas anksti (<3 val. po traumos) ($p = 0,001$). Tačiau TXA neturėjo reikšmingos įtakos mirštamumui, nepalankioms klinikinėms baigtims ar nepageidaujamiems reiškiniams, tokiems kaip kraujagyslių okliuziniai reiškiniai ir traukuliai. Nustatyta, kad ankstyvas TXA vartojimas yra esminis TXA veiksmingumo veiksnys, ypač mažinant hematomos didėjimą.

Biffi ir kiti, 2022(16)	5 AIT, iš viso 21030 pacientų, patyrusiems TBI ir kuriems skirta TXA iki patekimo į ligoninę	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė, vertinamas TXA skyrimo prieš patenkant į ligoninę veiksmingumas ir saugumas, lyginant su placebo. Taikytas GRADE metodas ir šališkumo rizikos vertinimo priemonė.	TXA reikšmingai sumažino mirštamumą po 24 valandų ir po vieno mėnesio, tačiau nepastebėta nepageidaujamo poveikio padidėjimo, palyginti su placebo. Be to, TXA sumažino mirštamumą dėl kraujavimo ir daugybinio organų nepakankamumo, tačiau nepagerino su sveikata susijusios gyvenimo kokybės. TBI pogrupyje nepastebėta reikšmingo mirštamumo rodiklių skirtumo nei po 24 valandų, nei po vieno mėnesio, palyginti su placebo.
Utsumi ir kiti, 2024(17)	10 AIT, iš viso 11237 pacientų, vyresnių nei 14 metų, kuriems diagnozuota TBI.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė, kurioje vertinamos keturios intervencijos: TXA, 1 g boliusas, 1 g palaikomoji per 24h; Tik 1 g boliusas; Tik 2 g boliusas; placebo. Metodika PRISMA gaires, naudotas Cochrane Risk of Bias Tool 2.0. Lyginimai atlikti taikant atsitiktinių efektų modelius, naudojant R paketą.	2 g TXA boliusas buvo susijęs su mažesniu mirštamumu, palyginti su placebo ir 1 g boliuso + 1 g palaikomosios TXA ($p < 0,05$). Reikšmingų skirtumų dėl blogų neurologinių pasekmių ar kraujagyslių okliuzinių įvykių nenustatyta. Išvados rodo, kad 2 g TXA boliusas gali būti optimalus, nors jo rekomendacijos yra ribotos, nes ši dozė tirta tik viename RCT. Analizėje pabrėžiama ankstyvo TXA skyrimo svarba (per 3 valandas nuo traumos), nes tai atitinka fibrinolizės eigą galvos smegenų traumos metu.
Lawati ir kiti, 2021(18)	9 AIT, iš viso 14747 pacientų, vyresnių nei 15 metų, kuriems diagnozuota TBI.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė, tyrimas atliktas laikantis PROSPERO registracijos standartų, o įrodymų kokybei įvertinti taikytas GRADE metodas.	TXA neturėjo reikšmingo poveikio mirštamumui ar neįgalumui. TXA gali sumažinti hematomos išsiplėtimą vaizdinėje medžiagoje ($p = 0,03$), tačiau šis rezultatas pacientams yra mažiau kliniškai reikšmingas. TXA ir placebo nepageidaujamų reiškinių rizika buvo panaši (vidutinio ir mažo patikimumo įrodymai). Apskritai TXA greičiausiai nedidina nepageidaujamų reiškinių rizikos,

			tačiau jos veiksmingumas gerinant pagrindinius klinikinius rezultatus ūminės traumos atveju yra ribotas.
Song ir kiti, 2024 (19)	10 AIT apie pacientų, patyrusių TBI, gydymą su TXA.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta PubMed, Embase, Web of Science ir Cochrane Library duomenų bazėse TXA buvo lyginamas su placebo.	TXA vartojimas reikšmingai sumažino mirštamumą ($p = 0,05$) ir kraujavimo augimą ($p = 0,003$). Nebuvo pastebėta statistiškai reikšmingų skirtumų, susijusių su neurochirurginiais rezultatais ($p = 0,25$), traukulių pasireiškimu ($p = 0,78$) ar plaučių embolijos dažnumu ($p = 0,52$).
Du ir kiti, 2020 (20)	6 AIT, iš viso 30073 pacientų, kuriems diagnozuota TBI.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta taikant atsitiktinių efektų modelius. Ieškota duomenų bazėse PubMed, EMBASE ir CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials).	TXA reikšmingai sumažino mirštamumą ($p < 0,001$) ir hemoraginę masę ($p = 0,04$), palyginti su placebo. Tačiau TXA neturėjo reikšmingo poveikio neurochirurginių operacijų poreikiui, kraujagyslių embolijai ar insultui.
July ir Pranata, 2020 (21)	7 AIT, iš viso 30522 pacientų, patyrusių TBI.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta naudojant duomenis iš kelių duomenų bazių (iki 2020 m. sausio mėn.). Atlikta AIT, kurių šališkumo rizika buvo maža, pogrupių analizė. Rezultatai buvo vertinami taikant GRADE įrodymų kokybės vertinimo metodą.	TXA buvo reikšmingai susijusi su mažesniu mirštamumu ($p = 0,002$) kraujavimu ($p = 0,03$). Reikšmingų skirtumų dėl neurochirurginės intervencijos dažnio ($p = 0,87$), nepalankios GOS ($p = 0,59$) ar bendro kraujagyslių okliuzinių įvykių dažnio ($p = 0,09$) nepastebėta. Tačiau atlikus mažo šališkumo AIT pogrupio analizę nustatyta, kad TXA susijusi su mažesne kraujagyslių okliuzinių įvykių rizika ($p = 0,04$).
Meer ir kiti, 2024 (22)	12 AIT, iš viso 37482 pacientai su TBI.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė, kurioje buvo vertinami tyrimai, atlikti nuo 2005 m. sausio mėn. iki 2022 m. gruodžio 10 d. Paieška apėmė PubMed, Scopus, Web of Science ir	TXA vartojimas buvo reikšmingai susijęs su bendro mirštamumo sumažėjimu ($RR = 0,95$, $p = 0,002$), palyginti su placebo. Tromboembolinių komplikacijų, tokių kaip giliųjų venų trombozė ar plaučių embolija,

		Cochrane CENTRAL duomenų bazes. Analizei naudotas DerSimonian-Laird atsitiktinių efektų modelis, o heterogeniškumas įvertintas naudojant Cochrane Q testą ir I ² statistiką.	reikšmingo padidėjimo nepastebėta. Tyrimo metu taip pat nenustatyta reikšmingų neurochirurginės intervencijos poreikio, miokardo infarkto dažnio ar insulto pasireiškimo skirtumų tarp TXA ir placebo grupių.
Fletcher-Sandersjöö ir kiti, 2021 (23)	33 įvairūs tyrimai apie TBI, kuriose buvo vertinama hemostazės pokyčių trajektorija laikui bėgant, įtraukiant pacientus, kurių hemostazės sutrikimai pasireiškė po TBI.	Sisteminėje MEDLINE literatūros apžvalgoje daugiausia dėmesio skirta tyrimams, kuriuose pateikiama informacija apie krešėjimo ir fibrinolizės eigą po TBI.	Ankstyvosios TBI stadijos pasižymi krešėjimo kaskados disfunkcija ir hiperfibrinolize, o tai prisideda prie pažeidimo progresavimo. Vėlesniuose etapuose pasireiškia trombocitų disfunkcija ir sumažėjęs trombocitų skaičius, nors klinikinės pasekmės lieka neaiškios. Vėlesnėse stadijose atsiranda protrombozinė būklė, kuriai būdingas fibrinolizės sustojimas ir trombocitų hiperaktyvumas. Ankstyvas TXA vartojimas sumažino su galvos trauma susijusį mirštamumą TBI pacientų pogrupyje, pabrėžiant antifibrinolizinių vaistų terapinį potencialą ankstyvųjų hemostazės sutrikimų metu.
Li ir kiti, 2022 (24)	30 AIT, kuriuose buvo tiriama 13 farmakologinių intervencijų (įskaitant TXA, EPO, progesteroną, ATO ir kt.), skirtų daugiau kaip 13000 pacientų, patyrusių TBI.	Sisteminė paieška PubMed, Medline, Embase ir Cochrane Library duomenų bazėse. Statistinė analizė atlikta naudojant Stata v16.0 ir RevMan v5.3.0. TXA buvo vienas iš 13 tirtų vaistų, vartojamas kaip antifibrinolizinis preparatas.	Visi 13 vaistų, įskaitant TXA, reikšmingai sumažino mirštamumą ir padidino palankių rezultatų skaičių, palyginti su placebo. TXA užėmė 10 vietą pagal palankių rezultatų pagerėjimą, jos veiksmingumas buvo mažesnis, palyginti su tokiais deriniais kaip progesteronas + vitaminas D ir kitomis intervencijomis. TXA parodė išmatuojamą, bet vidutinę naudą mažinant mirštamumą

			nuo TBI, kol kitiems gydymo būdams buvo suteikta viršenybė.
Huang ir kiti, 2022 (25)	13 AIT, iš viso 18675 pacientų, patyrusių TBI.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė buvo atliekama iki 2022 m. sausio 31 d. ieškant duomenų bazėse PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library ir Google Scholar. Apžvalgoje buvo konkrečiai nagrinėjamas skirtingų TXA dozių ir skyrimo laiko poveikis.	TXA neturėjo statistiškai reikšmingo poveikio mirštamumui, nepageidaujamiems reiškiniams (sunkiam TBI, nepalankiems GKS rezultatams, neurochirurginės intervencijos poreikiui arba pakartotiniam kraujavimui). Tačiau TXA buvo reikšmingai susijusi su sumažėjusiu vidutinį kraujavimo tūriu vėlesniuose tyrimuose (SMD = 0,35; 95% CI = 0,62-0,08). Jokių reikšmingų skirtumų tarp tirtų TXA dozių nerasta.
Coburn ir kiti, 2023 (26)	7 tyrimai, kuriuose buvo nagrinėjamas vidutinio sunkumo ir sunkaus TBI gydymas prieš patenkant į ligoninę. Įtraukti 6 tyrimai apie TXA (3 AIT, 2 retrospektyvūs kohortiniai tyrimai, 1 perspektyvus kohortinis tyrimas ir 1 meta-analizė) ir 1 tyrimas apie etanolį.	Sisteminė 6 duomenų bazių (nuo 2000 m. sausio mėn. iki 2021 m. gruodžio mėn.) apžvalga, kuria siekiama įvertinti farmakologinius preparatus, skirtus gydyti TBI.	TXA vartojimas vidutinio sunkumo ar sunkios formos traumos atveju, esant ICH ar be jo, rodo reikšmingą potencialią naudą. Nepastebėtas reikšmingas nepageidaujamas poveikis. Sunkus TBI buvo susijęs su blogesnėmis pasekmėmis, nepriklausomai nuo TXA vartojimo.
Sarhan ir kiti, 2024 (27)	8 AIT, iš viso 10860 pacientų su TBI.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė taikant atsitiktinio arba fiksuoto efekto modelį.	Ankstyvas TXA vartojimas lėmė žymiai mažesnę bendrą hematomos išsiplėtimą (MD = -2,52; p = 0,03). Tačiau, palyginti su kontroline grupe, reikšmingų skirtumų dėl mirštamumo (p = 0,18), progresuojančio kraujavimo (p = 0,06), neurochirurginės operacijos poreikio (p = 0,63),

			didelio neįgalumo vertinimo skalės balų ($p = 0,68$) ar tromboembolinių komplikacijų ($p = 0,68$) nepastebėta.
Keeves ir kiti, 2024 (28)	35 AIT, kuriuose buvo vertinamos 26 intervencijos, susijusios su 21 klinikiniu rezultatu pacientams, patyrusiems TBI.	Sisteminė apžvalga, atlikta įrašų duomenų atranka, taikant konsensusu pagrįstą metodą, siekiant sukurti Australijos smegenų traumos iniciatyvos (AUS-TBI) duomenų žodyną.	TXA ir fenitoinas turėjo teigiamos įtakos rezultatams, o dekompresinė kraniektomija ir hipotermija buvo susiję su blogesniais rezultatais. Šios intervencinės priemonės buvo vienos iš 12 nustatytų kaip galimi rezultatus modifikuojantys veiksniai.
Izima ir kiti, 2023 (29)	18 tyrimų apie TXA taikymą stuburo chirurgijoje, tarp kurių buvo AIT, kohortos, atvejų analizės ir skerspjūvio tyrimai, iš viso 2045 pacientai.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė pagal PRISMA gaires. Buvo vertinamas tiek vietinis, tiek intraveninis TXA skyrimas skirtingomis dozėmis.	tTXA reikšmingai sumažino intraoperacinį ir pooperacinį kraujo netekimą ($p < 0,05$ ir $p < 0,001$), padidino pooperacinį hemoglobino kiekį ($p < 0,001$) ir sutrumpino buvimo ligoninėje laiką ($p < 0,001$). Nebuvo reikšmingų skirtumų tarp tTXA ir intraveninio TXA arba tarp kombinuoto (vietinio + intraveninio) TXA ir vien tik intraveninio TXA taikymo. Tyrime pabrėžtas TXA saugumas, nes tromboembolinės komplikacijos tarp grupių reikšmingai nesiskyrė.
Aghajanian ir kiti, 2023 (39)	28 AIT, iš viso 2553 vaikų ir paauglių pacientų, kuriems taikoma stuburo chirurgija.	Antifibrinolizinių preparatų (TXA, aprotinino, EACA) sisteminė apžvalga ir meta-analizė.	TXA, aprotininas ir EACA reikšmingai sumažino kraujo netekimą operacijos metu, palyginti su placebo. TXA ir EACA sumažino kraujo netekimą 29 % ($p < 0,001$), o aprotininas - 46 % ($p < 0,001$). TXA turėjo didesnę veiksmingumo tikimybę, palyginti su EACA. Nestebėta jokių reikšmingų komplikacijų dažnio skirtumų tarp bet kurių dviejų antifibrinolizinių preparatų ar lyginant su placebo.

Fatima ir kiti, 2020 (40)	8 AIT, iš viso 609 pacientų, kuriems atliekama stuburo deformacijos chirurginis gydymas.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė su bendra ir pogrupių analize, atlikta taikant fiksuotų ir atsitiktinių efektų modelius. Buvo lyginamos mažos (250-500 mg) ir didelės (1-3 g) tTXA dozės, taip pat intraveninė TXA ir placebo.	Lyginant su placebo, tTXA buvo reikšmingai susijusi su mažesniu pooperaciniu kraujo netekimu ($p < 0,00001$), padidėjusiu pooperacinio hemoglobino lygiu ($p = 0,0008$), sutrumpino operacijos laiką ($p < 0,00001$), sumažino transfuzijų skaičių ($p = 0,007$), sumažino drenažo išėigą ($p < 0,00001$) ir sutrumpino buvimo ligoninėje trukmę ($p < 0,00001$). Nepastebėta reikšmingų intraoperacinio kraujo netekimo ($p = 0,13$) ar komplikacijų dažnio ($p = 0,23$) skirtumų. Mažos tTXA dozės (250-500 mg) veiksmingiau mažino pooperacinį kraujo netekimą, palyginti su didelėmis tTXA dozėmis (1-3 g).
Brown ir kiti, 2022 (54)	7 AIT kokybinėje analizėje ir 6 AIT statistinėje analizėje, iš viso 411 pacientų, kuriems atliekama laminektomija.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta pagal PRISMA gaires. Dažniausiai TXA buvo skiriama į veną, prieš operaciją skiriant 15 mg/kg dozę, nors intraoperacinė dozė įvairiuose tyrimuose skyrėsi. Statistinis heterogeniškumas buvo įvertintas naudojant Chi kvadrato testą, Cochrane Q testą ir I^2 testą.	TXA reikšmingai sumažino intraoperacinį kraujo netekimą (vidutinis skirtumas -218,44 ml; $p = 0,018$), palyginti su grupėmis, kuriose TXA nebuvo vartojama. Kraujo perpylimo poreikis taip pat buvo mažesnis TXA grupėse. Tyrimo rezultatai rodo, kad TXA veiksmingai mažina kraujo nuostolius atliekant kaklo, krūtinės ir juosmens laminektomijos ir sintezės procedūras, o komplikacijų skaičius yra minimalus.
Hatter ir kiti, 2024 (42)	17 AIT, iš viso 1008 pacientų, kuriems taikoma trumpo segmento juosmeninės stuburo dalies instrumentinė sintezė, įskaitant bent	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė, lyginamos intraveninės, vietinės TXA (tTXA) ir kombinuotos grupės. Tyrimų heterogeniškumas buvo įvertintas naudojant I^2	Nepastebėta jokių reikšmingų operacijos trukmės, bendro kraujo netekimo ar pooperacinio drenažo skirtumų tarp sisteminės TXA ir tTXA grupių arba tarp kombinuotų grupių. Analizė nurodo, kad izoliuotų ir kombinuotų TXA preparatų klinikinis poveikis yra vienoda. Vis dėlto

	vieno lygio užpakalinę juosmens tarpšonkaulinę sintezę (PLIF).	testą, o poveikio dydžiui nustatyti naudotas Hedge's g testas.	teoriškai mažesnė veninės tromboembolijos rizika naudojant tTXA reikalauja tolesnio tyrimo.
Vasu ir kiti, 2022 (31)	7 AIT ir 2 kiti tyrimai, kuriuose analizuojamas TXA naudojimas stuburo traumų chirurgijoje.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta naudojant RevMan programinę įrangą. Paieškos duomenų bazės: Cochrane Library, MEDLINE, PubMed ir Google Scholar.	TXA reikšmingai sumažino bendrą kraujo netekimą ($p = 0,0001$), intraoperacinį kraujo netekimą ($p < 0,00001$), pooperacinį kraujo netekimą ($p < 0,00001$) ir buvimo ligoninėje trukmę ($p = 0,00001$). Reikšmingų transfuzijos poreikio, operacijos trukmės, giliųjų venų trombozės ar plaučių embolijos rizikos skirtumų nepastebėta.
Avila ir kiti, 2022 (32)	7 AIT, iš viso 408 pacientai, kuriems taikoma stuburo chirurgija dėl onkologinės stuburo ligos.	Sisteminė apžvalga atlikta pagal PRISMA gaires, duomenys gauti iš PubMed, Cochrane, OVID ir Embase. TXA paprastai buvo skiriamas kaip boliusas, po kurio sekė intraoperacinė infuzija. Kartu su duomenimis apie transfuzijos poreikį ir tromboembolines komplikacijas buvo pateikti duomenys apie vidutinį intraoperacinį kraujo netekimą ir pooperacinį drenažą.	TXA sumažino intraoperacinį kraujo netekimą (mediana 667 ml), prireikė 1-2 vienetais mažiau kraujo perpylimo, o pooperacinis drenažas sumažėjo 56-63 ml, palyginti su TXA nenaudojimu. Giliųjų venų trombozės (2,95 %) ir plaučių embolijos (4,25 %) atvejų mediana TXA grupėse nebuvo reikšmingai didesnė, palyginti su kontrolinėmis grupėmis.
O'Donnell ir kiti, 2022 (53)	12 tyrimų, iš viso 398 pacientai, kuriems buvo kraniosinostozės operacija.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė, naudotos PubMed, Cochrane Central, ir Embase duomenų bazės bei statistinės analizės įrankiai. Tirtas skirtingų TXA dozavimo protokolų poveikis: 10-50 mg/kg boliuso (>10 laikyta aukšta doze) ir įvairių dydžių palaikomosios dozės.	TXA veiksmingai mažina kraujo netekimą ir kraujo perpylimo poreikį atliekant kraniosinostozės operacijas. Rasta, jog mažos TXA dozės (<10 mg/kg) neturi statistiškai reikšmingo skirtumo klinikinėms išeitims kraniosinostozės operacijoms.

Feng ir Chen, 2021(43)	5 AIT, iš viso 2 359 pacientai, kuriems diagnozuota SAH.	Meta-analizė atlikta taikant atsitiktinių efektų modeliavimą. TXA dozės svyravo nuo 3 iki 6 g per parą, gydymo trukmė - nuo kelių valandų iki kelių savaičių.	TXA sumažino pakartotinio kraujavimo riziką ($p = 0,02$), tačiau neturėjo reikšmingos įtakos mirštamumui, nepalankioms klinikinėms pasekmėms, hidrocefalijai ar DCI. Didesnės dozės (6 g / p.) gali padidinti DCI, o mažesnės dozės (3 g / p.) buvo mažiau kenksmingos. Nustatyta, kad kuo ankstyvesnis dozės skyrimas (<24 val. po diagnozės nustatymo) yra labai svarbus siekiant sumažinti pakartotinio kraujavimo riziką.
Bouillon-Minois ir kiti, 2021 (45)	15 AIT, iš viso 4883 pacientai, kuriems pasireiškė NTIB, įskaitant SAH ir ICH.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta naudojant PubMed, Cochrane Library, Google Scholar ir ScienceDirect duomenų bazių duomenis. Rizikos vertinimui buvo naudojama atsitiktinio efekto meta-analizė, taip pat jautrumo analizė ir metaregresijos modeliai.	TXA vartojimas buvo susijęs su 22 proc. mažesniu NTIB pacientų mirštamumu ($p = 0,002$). Tokių veiksmų, kaip NTIB sunkumas, amžius, lytis ar gydymo trukmė, įtakos mirštamumo sumažėjimui nepastebėta. Jautrumo analizė patvirtino teigiamą TXA poveikį mirštamumui. Teigiama, jog TXA itin veiksminga pacientams su SAH.
Wang ir kiti, 2021(33)	6 AIT, iš viso 2800 pacientų, patyrusių spontanineį ICH.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė, vertinamas TXA veiksmingumas ir saugumas, lyginant su placebo arba negydytu.	TXA sumažino hematomos išsiplėtimo riziką ($p = 0,03$) ir hematomos tūrio pokytį (vidutinis skirtumas -1,28 ml). Tačiau nerasta reikšmingos įtakos 90 dienų mirštamumui ir didelių tromboembolinių komplikacijų kiekiui.
Ghaith ir kiti, 2024(41)	13 AIT, iš viso 2991 pacientas su aSAH.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė pagal PRISMA 2020 ir Cochrane Handbook gaires. Buvo lyginamas TXA vartojimas ir TXA nevartojimas.	TXA reikšmingai sumažino pakartotinio kraujavimo riziką ($p < 0,05$) ir mirštamumą nuo pakartotinio kraujavimo ($p = 0,02$). Tačiau reikšmingo poveikio bendram mirštamumui, neurologinėms pasekmėms, DCI ar hidrocefalijai nepastebėta. Teigiama, kad TXA vartojimas buvo saugus, reikšmingų nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Musmar ir kiti, 2024 (49)	5 AIT, iš viso 1379 pacientų, kuriems diagnozuota lėtinė subdurinė hematoma (CSDH).	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė pagal 2020 m. PRISMA gaires. Vidutiniams skirtumams ir šansų santykiams su 95 proc. pasikliautinais intervalais apskaičiuoti naudotas atsitiktinių efektų modeliavimas.	TXA buvo susijusi su reikšmingu CSDH atsinaujinimo sumažėjimu ($p < 0,01$) ir mažesniu CSDH tūriu po 3 mėnesių ($p = 0,03$), palyginti su grupe, kurioje TXA netaikyta. Reikšmingo komplikacijų padidėjimo nestebėta ($p = 0,42$).
Pan ir kiti, 2024 (34)	9 skirtingi klinikiniai imčių tyrimai, apie pacientų, kuriems naujai diagnozuota CSDH, gydymą.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta taikant atsitiktinių efektų modelį ir Mantelio-Haenselio vertinimo metodą. Publikacijų šališkumui įvertinti naudotos piltuvėlio diagramos. Paieška atlikta duomenų bazėse PubMed, Cochrane Library, Embase ir CNKI Gydydas TXA buvo lyginamas su standartinėmis neurochirurginėmis intervencijomis.	TXA reikšmingai sumažino CSDH atsinaujinimo dažnį ($p < 0,00001$), palyginti su standartiniu gydymu. Trombozių dažnio ($p = 0,23$) ar mirštamumo ($p = 0,99$) reikšmingų skirtumų nenustatyta. Miokardo infarktas TXA vartojusiems pacientams pasireiškė reikšmingai rečiau ($p = 0,03$).
Ren ir kiti, 2021 (46)	10 AIT, iš viso 2810 pacientų su aSAH.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta naudojant „Review Manager“ programinę įrangą. Grupių analizė atlikta pagal TXA vartojimo trukmę (trumpalaikė ir ilgalaikė) ir paros dozę. Paieška atlikta duomenų bazėse PubMed, Web of Science ir Cochrane Library (iki 2021 m. kovo 1 d.).	TXA reikšmingai sumažino pakartotinio kraujavimo dažnį, palyginti su kontroline grupe ($p < 0,05$), nors trumpalaikis gydymas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p > 0,05$). TXA nesumažino bendro mirštamumo ($p > 0,05$), taip pat reikšmingai nepadidino DCI atvejų ($p > 0,05$). Hidrocefalijos dažnis buvo reikšmingai didesnis TXA grupėje apskritai ($p < 0,05$), nors pogrupių analizė tiek trumpalaikiam, tiek ilgalaikiam gydymui nerodė statistinio reikšmingumo ($p > 0,05$). Paros dozės rezultatai atitiko trumpalaikės grupės analizės rezultatus.

Shi ir kiti, 2021 (44)	13 AIT, iš viso 2888 pacientų su aSAH.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta naudojant PubMed, Embase, Web of Science ir Cochrane Library duomenis (iki 2021 m. kovo mėn.). Šališkumo rizika įvertinta pagal Cochrane, o įrodymų kokybė įvertinta taikant GRADE metodą.	TXA reikšmingai sumažino pakartotinio kraujavimo riziką ($p = 0,0007$). Reikšmingo poveikio mirštamumui dėl visų priežasčių ($p = 0,55$) ar neigiamoms funkcinėms pasekmėms ($p = 0,41$) nepastebėta. Galvos smegenų išemijos ir kitų nepageidaujamų reiškinių lygis TXA ir placebo grupėse buvo statistiškai nereikšmingas ($p = 0,15$).
Germans ir kiti, 2022 (47)	11 AIT, iš viso 2717 pacientų su aSAH.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta kaip atnaujinta Cochrane apžvalga. Rizikos santykis (RR) apskaičiuotas taikant atsitiktinių efektų modelius, o įrodymų kokybė įvertinta pagal GRADE. Duomenų šaltiniai: Cochrane Stroke Group Trials Register, CENTRAL, MEDLINE ir Embase. Analizuojami trumpalaikio (<72 val.) ir ilgalaikio gydymo antifibrinolizininiais preparatais (TXA ir EACA) rezultatai.	Gydymas antifibrinolizininiais preparatais reikšmingai sumažino pakartotinio kraujavimo riziką ($RR = 0,65$; $p = 0,01$), tačiau reikšmingai nepagerino neigiamų pasekmių (mirties, vegetacinės būklės ar sunkios negalios) ($p = 0,53$), bendro mirštamumo ($p = 0,77$) ar hidrocefalijos atvejų ($p = 0,09$). DCI rizika buvo didesnė ($RR = 1,27$; $p = 0,05$), tačiau šis poveikis sumažėjo taikant <72 valandų gydymą kartu su prevencinėmis priemonėmis ($RR = 1,10$; $p = 0,49$). Pasak autorių, dabartiniai duomenys nepagrindžia įprastinio antifibrinolizinių vaistų vartojimo gydant žmones su aSAH. Ankstyvas jų skyrimas kartu su gydymo strategijomis, kuriomis siekiama išvengti DCI, nepagerina klinikinių rezultatų. Daugelio atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų įrodymų pakanka, kad ši išvada būtų įtraukta į gydymo gaires.
Yan ir kiti, 2021 (35)	4 AIT, iš viso 2479 pacientai, patyrę spontaniinę ICH.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė naudojant MEDLINE, Embase, Cochrane Library ir ClinicalTrials.gov duomenis (iki 2021 m.	TXA, palyginti su placebo, sumažino hematomos išsiplėtimą, nors hematomos tūrio padidėjimo prevencijai įtakos neturėjo. Neurologinių funkcinių rezultatų,

		vasario mėn.). Duomenys analizuoti naudojant „Review Manager 5.3“ programinę įrangą, taikant fiksuotų efektų modelius.	vertinamų pagal modifikuotą Rankino skalę, pagerėjimo nepastebėta. TXA ir placebo vartojimas reikšmingai nesiskyrė mirštamumo (RR = 1,02), tromboembolinių reiškinių (RR = 0,99), neurologinių sutrikimų (RR = 0,92), infekcijos (RR = 0,86) ar kraniotomijos (RR = 0,41) išeičių atžvilgiu.
Jiao ir kiti, 2021 (59)	7 AIT, iš viso 3192 pacientai su potraumine ICH.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta naudojant Cochrane Library, Medline, Embase ir Web of Science duomenis. Buvo vertinamas heterogeniškumas ir publikacijų šališkumas.	Ankstyvas TXA vartojimas reikšmingai sumažino hematomos dydį ($p = 0,006$) ir hemoraginių pažeidimų kiekį ($p < 0,001$). Reikšmingo poveikio mirštamumui, blogoms pasekmėms, neurochirurginei intervencijai, pakartotiniam kraujavimui ar buvimo ligoninėje trukmei nepastebėta.
Guo ir kiti, 2021 (38)	7 AIT, iš viso 2650 pacientai su ūmia spontanine ICH.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta naudojant CENTRAL, ClinicalTrials.gov, EMBASE, PubMed ir PSO ICTRP. Nagrinėjama rizikos stratifikacija pagal KT žymenis ir TXA skyrimo laiką.	TXA reikšmingai sumažino bendrą hematomos dydį ($p = 0,033$) ir buvo veiksmingesnė didelės rizikos pacientams ($p = 0,001$), ir tiems, kuriems TXA buvo skirta per 4,5 valandos nuo simptomų atsiradimo ($p = 0,029$). Reikšmingų skirtumų tarp TXA ir placebo 3 mėn. trukmės neigiamoms išėjimams nerasta.
Yu ir kiti, 2022 (50)	14 AIT, iš viso 3546 pacientai su CSDH.	Meta-analizė atlikta taikant atsitiktinių efektų modelį. Duomenys buvo surinkti iš PubMed, Cochrane Library ir Embase iki 2021 m. gruodžio mėn. Analizuoti šie vaistai: ATO, DXM, TXA ir ATO+DXM.	Veiksmingiausia intervencija, mažinanti CSDH atsinaujinimą pacientams, buvo ATO+DXM ($p < 0,05$). DXM, TXA ir ATO taip pat buvo veiksmingos gerinant recidyvų skaičių, palyginti su placebo arba standartiniu neurochirurginiu gydymu (TXA $p < 0,05$). Tačiau ATO+DXM veiksmingumas tarp keturių intervencinių priemonių buvo didžiausias.

Wang ir kiti, 2021 (51)	12 AIT, iš viso 2098 pacientai su CSDH.	Meta-analizė atlikta naudojant PubMed, Medline, ClinicalTrials.gov, Cochrane ir Embase duomenis. Buvo naudojami atsitiktinių ir fiksuotų efektų modeliai.	DXM sumažino atsinaujinimų, dėl kurių reikia operuoti, skaičių 62 %, palyginti su placebo ($p < 0,05$), o ATO sumažino recidyvų skaičių 55 % ($p < 0,05$). ATO labiausiai sumažino hematomos tūrį, palyginti su placebo ($p < 0,05$). TXA taip pat sumažino hematomos tūrį ($p < 0,05$). Reikšmingų skirtumų tarp gydymo metodų, susijusių teigiamas sveikimo rezultatais, nepastebėta. DXM padidino mirštamumo dėl visų priežasčių riziką ($p < 0,05$).
Liu ir kiti, 2024 (52)	36 AIT, iš viso 8082 pacientai su CSDH.	Meta-analizė atlikta taikant fiksuotų efektų modelį. Sprendimų patikimumas buvo suskirstytas pagal įrodymų kokybę. Duomenys gauti iš PubMed, Web of Science, Embase ir Cochrane Library apie tyrimus, atliktus nuo 2000 m. sausio mėn. iki 2023 m. gegužės mėn.	Geriausios įvertintos intervencijos: Statinai ir gliukokortikoidai (GK) buvo veiksmingiausi užkertant kelią CSDH atsinaujinimui, gerinant prognozę ir skatinant hematomos absorbciją. TXA užėmė antrąją vietą. Statinai, palyginti su kitais farmakologiniais preparatais, buvo pranašesni mažinant mirštamumą ir užkertant kelią nepageidaujamiems reiškiniams. Antitromboziniai vaistai blogiausiai pagerino prognozę ir sumažino mirštamumą.
Liu ir kiti, 2021 (30)	7 AIT apie pacientus, kuriems skiriama TXA gydant aSAH.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė naudojant Cochrane Library, Embase, Web of Science ir PubMed duomenų bazines. Statistinei analizei atlikti naudota STATA 16.0 ir RevMan 5.3 programinė įranga. Fiksuotų efektų modelis ir rizikos skirtumas (RD) buvo naudojami kaip	TXA sumažino pakartotinį kraujavimą ($p = 0,0008$), tačiau neturėjo įtakos kitiems teigiamiems klinikiniais rezultatams ($p = 0,51$) ar mirštamumui ($p = 0,91$). TXA padidino hidrocefalijos ($p = 0,02$), DCI ($p < 0,0001$) ir traukulių ($p = 0,05$) riziką, tačiau neturėjo įtakos tromboembolinėms komplikacijoms.

		jungtiniai rodikliai. Atliktos jautrumo ir pogrupių analizės.	Tyrimo radiniai indikuoja, kad TXA neturėtų įprastai būti skiriama pacientams su aSAH.
Clynch ir kiti, 2023(36)	4 AIT, iš viso 281 pacientas, kuriems taikoma intrakranijinė meningiomos operacija.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta laikantis PRISMA gairių. Visuose tyrimuose TXA buvo lyginama su placebo (0,9% NaCl tirpalu). Įprastinis TXA protokolai buvo toks: prieš operaciją skiriama 20 mg/kg boliusas, po to iki operacijos pabaigos lašinama po 1 mg/kg per valandą.	TXA vartojimas reikšmingai sumažino intraoperacinį kraujo netekimą (vidutinis skirtumas = -315,7 ml, $p < 0,05$). Tačiau TXA neturėjo reikšmingos įtakos transfuzijos poreikiui, operacijos trukmei, pooperaciniam buvimui ligoninėje ar pooperacinėms komplikacijoms, tokioms kaip traukuliai, tromboemboliniai reiškiniai ar hematomos susidarymas. Visuose tyrimuose TXA saugumo profilis buvo vienodas, nepastebėta padidėjusios nepageidaujamų reiškinių rizikos.
Brown ir kiti, 2024 (48)	28 AIT, iš kurių 9 apie intrakranijinių navikų rezekcijas, 10 apie SAH ir 9 apie kraniosinostozės operacijoms, analizuotas TXA naudojimas netrauminėse kaukolės operacijose.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė. Buvo įtraukti ir pediatrijai pacientai, kuriems buvo atliekamos kraniosinostozės operacijos, daugiausia dėmesio skiriant mažų dozių TXA protokolui.	TXA reikšmingai sumažino kraujo netekimą atliekant intrakranijinių navikų rezekcijas ir kraniosinostozės operacijas ($p < 0,01$), nedidindama veninės tromboembolijos ar traukulių rizikos. Aneurizminės SAH atveju TXA neturėjo įtakos vazospazmų skaičiui ir ilgalaikėms neurologinėms pasekmėms. Vaikų kraniosinostozės operacijose mažos TXA dozės buvo veiksmingos stabdant kraujavimą ($p < 0,01$), tačiau šalutiniai poveikiai taikant didesnes dozes neištirti.
Wijaya ir kiti, 2023 (55)	5 AIT, iš viso 321 pacientų, kuriems atliekama intrakranijinės meningiomos operacija.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta pagal PRISMA gaires. Įtrauktų tyrimų kokybė įvertinta pagal JADAD skalę.	TXA vartojimas buvo susijęs su reikšmingu bendro intraoperacinio kraujo netekimo, anestezijos trukmės ir intraoperacinio bei pooperacinio kraujo perpylimo poreikio sumažėjimu (RR 0,58). Pabrėžiamas TXA

			veiksmingumas mažinant kraujo netekimą ir transfuzijos poreikį intrakranijinių meningiomų operacijų metu.
Vychopen ir kiti, 2024 (56)	7 AIT, iš viso 981 pacientas, kuriam taikoma intrakranijinės meningiomos operacija.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė atlikta remiantis PubMed, Web of Science ir Cochrane Library duomenimis. TXA buvo skiriama viena intraoperacinė dozė.	TXA reikšmingai sumažino intraoperacinį kraujo netekimą ($p = 0,0001$), sutrumpino operacijos laiką ($p = 0,03$) ir sumažino kraujo perpylimo poreikį ($p < 0,05$). Taip pat sutrumpėjo buvimo ligoninėje laikas ($p = 0,04$). Nebuvo pastebėta reikšmingų skirtumų dėl pakartotinių operacijų skaičiaus ($p = 0,18$), pooperacinių traukulių ($p = 0,85$), hidrocefalijos ($p = 0,22$) ar hematomos ($p = 0,16$).
de Carvalho Barros ir kiti, 2025 (37)	6 AIT, iš viso 881 pacientai, kuriems taikoma intrakranijinė meningiomos rezekcija.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė, vertinamas intraveninio TXA poveikis įvairiems veiksmingumo ir saugumo rodikliams. Atlikta pogrupių analizė pagal dozę ir vartojimo laiką. Analizuoti specialūs režimai: 20 mg/kg dozė prieš operaciją ir 1 mg/kg/val. palaikomoji dozė operacijos metu.	TXA reikšmingai sumažino intraoperacinį kraujo netekimą ($MD = -270,26$ ml, $p < 0,01$), kraujo perpylimo dažnį ($RR = 0,60$, $p < 0,01$), operacijos trukmę ($p < 0,01$) ir buvimo ligoninėje trukmę ($p < 0,01$). Reikšmingų skirtumų dėl pooperacinių komplikacijų, tokių kaip traukuliai, tromboemboliniai reiškiniai ar hematomos, nepastebėta. Pogrupių analizė parodė, kad priešoperacinė 20 mg/kg dozė kartu su intraoperacine palaikomąja 1 mg/kg/h doze gali būti veiksmingesnė mažinant intraoperacinį kraujo netekimą, nors tai nebuvo statistiškai reikšminga.
Brown ir kiti, 2022 (57)	4 tyrimai, iš viso 682 pacientai, kuriems buvo atlikta elektivi intrakranijinės neoplazmos chirurginė rezekcija.	Sisteminė apžvalga, atlikta pagal PRISMA gaires.	TXA vartojimas reikšmingai sumažino intraoperacinio kraujo perpylimo poreikį ($p = 0,018$) ir sumažino bendrą kraujo netekimą, palyginti su kontroline grupe (821,9 ml vs. 1099,0 ml). Pooperacinio hemoglobino kiekis

			(vidurkis: 11,4 g/dl) tarp TXA ir kontrolinės grupių reikšmingai nesiskyrė.
Helmerts ir kiti, 2020 (58)	Retrospektyvus 485 pacientų, kuriems 2009-2018 m. vienoje universitetinėje ligoninėje buvo atlikta abipusė gilioji smegenų stimuliacija (DBS), tyrimas.	Retrospektyvinė medicininių įrašų ir pooperacinių vaizdų (magnetinio rezonanso arba kompiuterinės tomografijos) analizė. TXA buvo profilaktiškai skiriama grupėje, kurioje trombocitų funkcijos sutrikimas nustatytas PFA metodu.	Grupėje, kurioje buvo skiriamas TXA, nustatytas mažesnis ICH dažnis (1,3 %), palyginti su neatrinkta grupe (3,3 %), t. y. taikant profilaktines priemones ICH rizika sumažėjo 1,8 %. Vienam von Willebrando liga sergančiam pacientui, nepaisant gydymo TXA, pasireiškė ICH. Ilgalaikio neurologinio deficito dėl ICH dalis buvo mažesnė tikrintoje grupėje (0,6 %), palyginti su netikrinta grupe (1,5 %).

Sutrumpinimai: AIT – atsitiktinės imties tyrimas; TBI – *traumatic brain injury*, smegenų trauma; NTIB – *non-traumatic intracranial bleeding*, netrauminis intrakranijinis kraujavimas; ICH – intracerebrinis kraujavimas; GOS – Glasgow išeičių skalė; (a)SAH – (aneurizminė) subarachnoidinė hemoragija; DCI – *delayed cerebral ischemia*, uždelsta smegenų išemija; EACA – epsilon-aminokaprojinė rūgštis; CSDH – *chronic subdural hematoma*, lėtinė subdurinė hematoma; ATO – atorvastatinas, DXM – deksametazonas; RR – reliatyvi rizika.

4. Dabartinės gairės

Šiame skyriuje pateikiama gairių santrauka dėl šiam darbui aktualaus TXA vartojimo. Čia išrašytos sunumeruotos rekomendacijos, parengtos remiantis pagrindiniais tarptautiniais tyrimais, nacionaliniais traumų protokolais ir specializuotomis neurochirurgijos rekomendacijomis. Skyriuje „Diskusija“ bus remiamasi šiomis rekomendacijomis, kad būtų galima įvertinti, kaip jos atitinka literatūros apžvalgos išvadas.

4.1. Bendrųjų TXA vartojimo gairių santrauka

1. **„1+1“ schema** CRASH-2 ir CRASH-3 tyrimuose (2010, 2019) – Šie didelės apimties atsitiktinių imčių tyrimai nustatė TXA naudojimo standartą esant trauminiam kraujavimui, įskaitant TBI. Tyrimuose įrodyta, kad ankstyvas TXA skyrimas sumažina mirštamumą, ypač jei jis skiriamas per pirmąsias 3 valandas nuo traumos. Standartinė dozavimo schema yra „1+1“ schema. (3,5)
2. **TXA pediatrijoms pacientams**
 - a. 2019 m. Goobie ir Faraoni atlikta sisteminė apžvalga pateikė rekomendacijas dėl TXA naudojimo vaikams chirurginių procedūrų metu. Pediatrijoms pacientams TXA dozavimas nustatytas kaip 10-30 mg/kg boliusas, po kurio seka palaikomoji infuzija 5-10 mg/kg/h. Šios dozės yra skirtos tiek kraujo netekimo mažinimui, tiek saugumui užtikrinti chirurgijos metu. (60)
 - b. 2024 m. ANMF gairės naujagimiams ir kūdikiams dėl TXA vartojimo patvirtino jos veiksmingumą ir saugumą chirurgijų atvejais siekiant geresnio kraujavimo valdymo. Siūlomas dozavimas mažesnis nei vyresnių vaikų: 10-15 mg/kg boliusu ir 1-5 mg/kg/h palaikomajai dozei, iki kol pasiekama hemostazė. (61)
3. **Vietinis TXA naudojimas ortopedijoje** – Kelio sąnario endoprotezavimo operacijose TXA taikoma vietiškai siekiant sumažinti pooperacinį kraujavimą ir mažinti transfuzijų poreikį. Standartinė dozė, dažniausiai naudojama šio tipo operacijose, yra 1 g vietinės TXA formos. Tai leidžia efektyviai kontroliuoti kraujavimą ir mažinti sisteminį TXA poveikį. (62)
4. **TXA efektyvumas ne-kardiochirurginėse operacijose** – Devereaux ir kt. 2022 m. atlikta analizė vertino TXA veiksmingumą įvairiose ne-kardiochirurginėse operacijose. Nors TXA naudojimas buvo siejamas su kraujavimo sumažėjimu, analizė nenustatė aiškaus jo pranašumo prieš kitas hemostazės strategijas, tokias kaip mechaninė hemostazė ar kiti farmakologiniai agentai. Tai rodo, kad TXA efektyvumas gali priklausyti nuo specifinių operacijos tipų ir pacientų būklės. (63)

5. Masyvus kraujavimas

- a. 2024 m. Vilniaus Universiteto Ligoninės Santariškių Klinikų (VUL SK) patvirtintose masyvaus kraujavimo gairėse nurodoma, kad TXA turi būti skiriama kuo skubiau nuo kraujavimo pradžios, per pirmąsias 3 valandas. Rekomenduojama 1 g TXA į veną per 10 minučių, praskiedžiant 250 ml 0,9% natrio chlorido tirpale. Po pradinės boliuso dozės, skiriama palaikomoji infuzija – 1 g TXA per 8 valandas. Taip pat, esant trauminės kilmės kraujavimui ir planuojant operacinį gydymą, rekomenduoja skirti 20–25 mg/kg boliusu, o operacijos metu – palaikomąją infuziją po 1–2 mg/kg per valandą. (64)
- b. Tačiau 2021 m. *NHS Wessex Trauma Network* gairės rekomenduoja traumas patyrusiems pacientams su masyvaus kraujavimo rizika skirti 2 g TXA boliusu, o ne „1+1“ schemą (65), ypač situacijose, kada ilgalaikė infuzija nėra įmanoma. Šį pakeitimą taip pat rekomenduoja JAV kariuomenės taktinės medicinos gairės (66).

4.2. Gairių TXA vartojimo neurochirurgijoje apžvalga

6. Stuburo chirurgija

- a. 2018 m. *Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care* (SNACC) skubios chirurgijos gairės nustato skirtingas TXA dozes, priklausomai nuo numatomo kraujavimo dydžio stuburo operacijos metu. Mažos dozės režimas reiškia 1 mg/kg boliusą, po to 1-10 mg/kg/h palaikomoji infuzija. Didelės dozės režimas yra 10-30 mg/kg boliusu ir 1-10 mg/kg/h palaikomąją infuziją. (67)
 - b. 2021 m. Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų stuburo deformacijų operacijų protokole rekomenduojama operacijos metu skirti TXA 20 mg/kg boliusu, po to palaikomąją infuziją 5 mg/kg/val. visos operacijos metu. Ši rekomendacija pagrįsta įrodymais, kad sintetiniai antifibrinoliziniai vaistai, tokie kaip TXA, padeda sumažinti intraoperacinį kraujo netekimą ir transfuzijų poreikį. (72)
7. **TBI** – 2023 m. *Pacific Coast Surgical Association* TBI gairės rekomenduoja 2 g boliuso dozę, kai TXA skiriamas per pirmas 2 valandas nuo sužalojimo. Ši dozavimo schema buvo pranašesnė už mažesnę 1 g dozę, siekiant sumažinti intrakranijinį kraujavimą ir pagerinti pacientų išgyvenamumą. (68)
 8. **Spontaninis ICH** – 2022 m. *American Heart Association and American Stroke Association* (AHA/ASA) gairės nustatė, kad TXA skyrimas nėra pagrįstas stipriais

klinikiniais duomenimis. Tyrimai neparodė reikšmingos naudos mažinant hematomos progresavimą ar gerinant pacientų išėtis. Todėl TXA nėra rekomenduojamas kaip standartinis gydymas šiai būklei. (69)

9. 2021 m. de Faria ir kt. sisteminė neurochirurgijos apžvalga nagrinėjo TXA efektyvumą įvairiose neurochirurginėse procedūrose. Apžvalga patvirtino TXA naudą stuburo operacijose ir TBI gydyme, tačiau nebuvo pakankamai mokslinių įrodymų, kad TXA turėtų būti taikoma galvos smegenų ir kraujagyslių chirurgijoje. (70)
10. 2019 m. Hooda ir Muthuchellappan peržvalga pateikė šias TXA skyrimo neurochirurgijoje rekomendacijas kaip svarbiausias: (71)
 - a. Optimali TXA dozė neurochirurgijoje vis dar neaiški, tačiau siūlomas 1 g boliusas su palaikomoja infuzija siekiant užtikrinti antifibrinolizinį poveikį.
 - b. Bendrosios intraoperacinės rekomendacijos apima TXA skyrimą prieš odos pjūvį: 10-20 mg/kg boliusas, po kurio seka palaikomoji infuzija 1-10 mg/kg/h.
 - c. TXA vartojimas ypač rekomenduojamas stuburo operacijose, revizijos procedūrose ir ilgesnėse operacijose, kuriose galima netekti daugiau nei 20 % cirkuliuojančio kraujo tūrio.
 - d. Vietinis TXA vartojimas yra perspektyvus metodas, nes sumažina plazmos koncentraciją ir galimai mažina tromboembolinių komplikacijų riziką.
 - e. TXA gali būti naudinga atliekant didelių kraujagyslių intrakranijinių navikų operacijas, sudėtingas kaukolės pamato operacijas, iki-operaciniame laikotarpyje prie aSAH bei TBI su ekstrakranijiniu kraujavimu.
 - f. Pranešta apie TXA sukeltus traukulius, ypač didelių dozių (>100 mg/kg boliusu) vartojimo metu, dėl jos poveikio GABA-A receptorių antagonizmui. Ši rizika yra ypač aktuali neurochirurgijoje.
 - g. TXA naudojimas po SAH yra prieštaringas. Ilgalais TXA vartojimas (>72 val.) gali padidinti uždelstos smegenų išemijos (DCI) riziką.
 - h. TXA nerekomenduojama pacientams, turintiems aktyvius tromboembolinius sutrikimus, išplitusią intravaskulinę koaguliaciją (DIC), inkstų funkcijos nepakankamumo riziką ar naujai įvestus koronarinius ar kraujagyslių stentus.
11. **aSAH** – 2023 m. AHA/ASA gairės dėl TXA vartojimo aSAH atvejais teigia, kad antifibrinolizinis gydymas, įskaitant TXA, nėra indikuotinas pacientams su aSAH. Remiamamasi tyrimu, kuris rodo, kad pacientai, kuriems buvo skiriamas TXA, po 6 mėnesių turėjo blogesnes išėtis nei placebo grupė (72). Ši išvada ypač svarbi

ankstyvam TXA skyrimui po aSAH simptomų atsiradimo, nes ji neparodė jokios ilgalaikės naudos. (73)

12. **CSDH** – 2024 m. *British Journal of Neurosurgery* gairėse teigiama, kad nepakanka įrodymų, pagrindžiančių įprastinį TXA vartojimą gydant CSDH. Nors TXA vis dar gali būti naudojama esant kitoms gretutinėms indikacijoms, pavyzdžiui, intraoperacinei koagulopatijai, įprastinis jos vartojimas CSDH gydyti turėtų apsiriboti mokslinių tyrimų kontekstu. Šiuo metu atliekami klinikiniai tyrimai, kurių metu toliau tiriamas jos, kaip papildomo gydymo, vaidmuo gydant CSDH. (74)

5. Diskusija

5.1. Literatūros apžvalgos ir gairių išvadų palyginimas

I. TXA veiksmingumas esant TBI ir ankstyvo skyrimo svarba

Šios apžvalgos pirmoji išvada patvirtina, kad TXA yra veiksminga traumos sukulto ICH atveju, ypač jei skiriama kuo anksčiau, bet ne vėliau kaip praėjus 3 valandoms po traumos. Tai atitinka 1. rekomendaciją, kad ankstyvas TXA vartojimas yra veiksmingas TBI atvejais.

Tačiau naujausi duomenys rodo, kad 2 g boliusas gali būti veiksmingesnė alternatyva už originaliai rekomenduotą „1+1“ schemą. Tai patvirtinama ir 7. rekomendacijoje, kuri rekomenduoja skirti 2 g boliusą, kai TXA skiriama per pirmąsias 2 valandas. Taip pat ir 5.b. rekomendacija pritaria 2 g boliusui, ypač tais atvejais, kai ilgesnė infuzija gali būti neįmanoma. Tuo tarpu 5.a. rekomendacija, 2024 m. VUL SK masyvaus kraujavimo gairės, ir toliau rekomenduojamas tradicinį „1+1“ režimą ūmioms traumoms, nors jose taip pat siūlomas pagal svorį nustatomas dozavimas (20-25 mg/kg boliusas, po to 1-2 mg/kg/h infuzija) trauminio kraujavimo, kai reikia operuoti, atveju.

Atsižvelgiant į saugų TXA skyrimo profilį net didesnėmis dozėmis ir augančią duomenų bazę už didesnės boliuso dozės skyrimą, būtų pagrįsta pradėti taikyti 2 g boliuso schemą pacientams, kuriems ilgalaikės infuzijos užtikrinimas yra apsunkintas, pabrėžiant ankstyvo skyrimo ir greito pristatymo į ligoninę svarbą.

Reikia tolesnių tyrimų, kad būtų patvirtinta, ar 2 g boliusas turėtų pakeisti dabartinį „1+1“ standartą bendroje traumatologinėje ir neurochirurginėje aplinkoje. Be to, nors TXA sumažina hematomos išsiplėtimą ir trumpalaikį mirštamumą, jos ilgalaikis poveikis neurologinėms pasekmėms lieka neaiškus – tai irgi turėtų būti tolesnių mokslinių tyrimų objektas.

II. TXA šalutiniai poveikiai ir kontraindikacijos

Antroji išvada rodo, kad TXA yra saugus vaistas, tromboembolinių reiškinių dažnis reikšmingai nedidėja, nepriklausomai nuo dozės ar vartojimo būdo. Visuose tyrimuose, kuriuose tirtas ryšys tarp TXA vartojimo ir padidėjusios tromboembolinių komplikacijų

rizikos, jis nenustatytas, o viename tyrime netgi nurodyta, kad TXA gydomiems pacientams kraujagyslių okliuzijos atvejų buvo mažiau. Vienintelis pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo padidėjusi traukulių rizika viename tyrime. Tai atitinka 10.f. rekomendaciją, ypač vartojant didesnes dozes (>100 mg/kg boliuso), neskirti TXA pacientams su polinkiu į traukulius.

Dabartinėse gairėse šie saugumo duomenys pripažįstami, tačiau išlaikomos tam tikros kontraindikacijos. Dėl galimų trombozinių komplikacijų TXA ir toliau neskirtinas pacientams, sergantiems aktyviais tromboemboliniais sutrikimais, išplitusia intravaskuline koaguliacija (DIC) ir tiems, kuriems neseniai implantuoti koronariniai ar kraujagyslių stentai. Taip pat dėl TXA šalinimo per inkstus, ji neskirtina pacientams su inkstų funkcijos nepakankamumu.

TXA atrodo saugi net ir pacientams, kuriems gresia tromboembolinių reiškinių rizika, tačiau būtina atlikti tolesnius tyrimus, kad būtų išsiaiškintas jos saugumo profilis pacientams, kuriems anksčiau yra buvusi trombozė arba kuriems TXA vartojimo metu buvo aktyvus trombozės epizodas. Išsiaiškinus, ar tokiais atvejais TXA galima saugiai skirti, būtų galima patikslinti pacientų atrankos kriterijus ir optimizuoti jos vartojimą klinikinėje praktikoje.

III. Vietinė TXA stuburo chirurgijoje

Trečioji išvada rodo, kad tTXA vartojimas yra toks pat veiksmingas kaip ir sisteminis TXA. Todėl tTXA yra tinkama alternatyva pacientams, kuriems sisteminio TXA vartojimas gali būti kontraindikuotinas. Tyrimai rodo, kad lokaliai vartojama TXA veiksmingai kontroliuoja kraujavimą per ir po operacijų, kartu sumažindama sisteminį poveikį, o tai gali sumažinti komplikacijų riziką.

Dabartinėse gairėse taip pat pritariama TXA vartojimui stuburo chirurgijos metu, tačiau jose daugiausia dėmesio skiriama intraveniniam vartojimui. 6.a. rekomendacija pateikia skirtingus dozavimo režimus, atsižvelgiant į numatomą kraujo netekimą, ir rekomenduojamos mažos dozės (1 mg/kg boliusas, po to 1-10 mg/kg/h infuzija) ir didelės dozės (10-30 mg/kg boliusas, po to 1-10 mg/kg/h infuzija) strategijos. Be to, TXA ypač rekomenduojamas atliekant revizines operacijas ir ilgalaikes procedūras, kai numatomas kraujo netekimas gali viršyti 20% cirkuliuojančio kraujo tūrio. 6.b. rekomendacija (Lietuvos stuburo operacijų protokolas) nurodo dozes 20 mg/kg boliusu ir 5 mg/kg/h infuzija, kas atitiktų didelės dozės sampratą, kas yra visiškai pagrįsta ir saugu šio tyrimo duomenimis.

Nors šiose rekomendacijose pabrėžiamas intraveninis vartojimas, įrodytas tTXA veiksmingumas leidžia manyti, kad vietinis vartojimas galėtų būti įtrauktas į esamas rekomendacijas, ypač pacientams, kuriems tikėtinas sisteminis šalutinis poveikis. Be to, TXA jau naudojama ortopedinėse operacijose, kur lokaliai siekiama sumažinti kraujavimą ir

transfuzijos poreikį (pvz., kelio sąnario endoprotezavimas), tad yra pagrindo išplėsti jos vaidmenį atliekant stuburo procedūras. Ateities tyrimuose daugiausia dėmesio turėtų būti skiriama optimalių vietinio dozavimo schemų stuburo chirurgijoje nustatymui, kad būtų galima plačiau taikyti klinikinėje praktikoje.

IV. TXA vartojimas aSAH pacientams

TXA naudojimas aSAH atveju tebėra kontraversiškas, o klinikinių tyrimų duomenys yra prieštaringi. Kai kurie tyrimai rodo galimą naudą, tačiau kiti rodo didelę riziką, kuri gali būti didesnė už bet kokią hemostazinį pranašumą. Atsižvelgiant į galimą antifibrinolizinio gydymo poveikį antrinėms komplikacijoms, ypač hidrocefalijai, aiškių išvadų daryti negalima.

Tyrimuose, kuriuose pasisakoma už TXA vartojimą prie aSAH, daugiausia dėmesio skiriama jos gebėjimui sumažinti ankstyvą pakartotinį kraujavimą, kas yra svarbi šių pacientų mirties priežastis. Atsižvelgiant į tai, kad per pirmąsias 24 valandas po aneurizmos plyšimo yra didžiausia pakartotinio kraujavimo rizika, kai kurie duomenys teigia, kad trumpalaikis TXA vartojimas galėtų pagerinti išgyvenamumo rodiklius, nes stabilizuotų krešulį aneurizmos vietoje, kol bus atlikta galutinė endovaskulinė ar chirurginė intervencija. Tačiau ši nauda labai priklauso nuo griežtai nustatyto TXA vartojimo laiko ir trukmės, o per ilgą jos vartojimą gali sustiprinti tolesnes komplikacijas.

Kita vertus, 11. rekomendacija aiškiai sako nevartoti TXA pacientams, sergantiems aSAH, cituojant duomenis, kad antifibrinolizinis gydymas koreliuoja su blogesnėmis ilgalaikėmis neurologinėmis pasekmėmis. Didžiausią susirūpinimą kelia tyrimai, rodantys, kad TXA vartojimas gali padidinti vėlyvosios smegenų išemijos (DCI) dažnį, galintį sukelti negrįžtamą smegenų išemiją ir blogą funkcinį atsigavimą. Be to, tebėra diskutuotinas hidrocefalijos pavojus po TXA vartojimo aSAH atveju. Kai kurios hipotezės rodo, kad pernelyg didelė fibrino stabilizacija subarachnoidinėje erdvėje gali apsunkinti smegenų skysčio cirkuliaciją, dėl to gali išsiplėsti skilveliai ir prireikti ilgalaikių šuntavimo procedūrų. Taip pat manoma, kad plazminas atlieka rolę likvoro homeostazėje, tad jo slopinimas gali prisidėti prie likvoro kaupimosi skilveliuose, sukeliant hidrocefaliją.

Aiškūs tyrimų rezultatų kontrastas parodo, kad šiuo metu nėra vieningos nuomonės dėl TXA naudojimo aSAH atveju. Nors argumentai dėl trumpalaikio vartojimo siekiant išvengti ankstyvo pakartotinio kraujavimo išlieka įtikinami, negalima ignoruoti susirūpinimo dėl ilgalaikių komplikacijų. Turimi duomenys rodo, kad TXA vaidmuo aSAH atveju turėtų būti atidžiai pritaikytas atsižvelgiant į individualius paciento rizikos veiksnius, o ne plačiai taikomas. Kol didesni, aukštos kokybės atsitiktinių imčių tyrimai nesuteiks aiškumo,

rekomendacijų pakeitimai būtų neišmintingi, o TXA vartojimas aSAH atveju turėtų būti vertinamas itin atsargiai.

V. TXA pediatrinėje neurochirurgijoje

Penktoji išvada nurodo, kad TXA vartojimas pediatriniams pacientams, įskaitant naujagimius ir kūdikius, yra saugus ir veiksmingas, ypač mažinant intraoperacinį kraujavimą atliekant tokias operacijas kaip kraniosinostozė. Keli tyrimai parodė, kad TXA reikšmingai sumažina intraoperacinį kraujavimą, nedidindama nepageidaujamų reiškinių šiose populiacijose.

Tai dera su bendrosiomis 2.a. ir 2.b. rekomendacijomis, pateikiančiomis gaires pediatriniams pacientams, įskaitant naujagimius ir kūdikius. Esami tyrimai patvirtina TXA veiksmingumą ir saugumą, be to, atskiruose klinikiniuose atvejuose užfiksuota, kad TXA sėkmingai naudota kūdikiams, operuotiems dėl kraujagyslinių smegenų navikų, pavyzdžiui, choroidinio rezginio papilomos (75), o tai rodo, kad ji gali būti naudinga mažinant intraoperacinį kraujo netekimą sudėtingų neurochirurginių procedūrų metu.

Apibendrinant galima teigti, kad nors aiškių TXA skyrimo naujagimiams ir kūdikiams neurochirurgijoje gairių nėra, dabartiniai duomenys patvirtina, kad TXA saugiai ir veiksmingai naudojamas mažinant chirurginį kraujo netekimą šiose populiacijose. Skirdami TXA labai mažiems pacientams, gydytojai turėtų atsižvelgti į individualius paciento veiksnius ir atidžiai stebėti, ar nėra nepageidaujamo poveikio. Ilgalaikis TXA poveikis kūdikiams nėra ištirtas, kas galėtų būti tolesnių tyrimų objektas.

5.2. Rekomenduojamos gairių tobulinimo kryptys

1. TXA dozavimas traumos atvejais:

- Įtraukti 2 g boliuso schemą kaip alternatyvą pacientams, kuriems ilgalaikės infuzijos užtikrinimas yra sudėtingas.
- Pabrėžti, kad TXA skyrimas turi būti kuo ankstyvesnis (optimaliai per pirmąsias 2 valandas, bet ne vėliau nei per 3 val.).

2. Kontraindikacijos ir nepageidaujami poveikiai:

- Palikti esamas kontraindikacijas (aktyvios tromboembolijos, DIC, neseniai implantuoti stentai, inkstų nepakankamumas).
- Pabrėžti padidėjusią traukulių riziką vartojant didelėmis (>100 mg/kg) dozėmis ir rekomenduoti vengti TXA pacientams, turintiems polinkį į traukulius.

3. Vietinis TXA vartojimas chirurgijoje:

- Siūlyti įtraukti tTXA vartojimą į gaires kaip alternatyvą pacientams, kuriems tikėtinas sisteminis šalutinis poveikis.

- Ypač rekomenduoti TXA revizinėms ir ilgalaikėms operacijoms, kai tikėtinas kraujo netekimas >20 % cirkuliuojančio tūrio.

4. TXA naudojimas aSAH atveju:

- Dėl prieštaringų duomenų nerekomenduoti TXA kaip standartinio gydymo.
- Siūlyti individualizuotą TXA skyrimą, atsižvelgiant į paciento rizikos veiksnius.

5. TXA pediatrijoje:

- Patvirtinti TXA saugumą ir veiksmingumą chirurginiam kraujo netekimui mažinti naujagimiams, kūdikiams ir vaikams, pabrėžiant individualų dozės pritaikymą.

5.3. Tyrimo apribojimai ir trūkumai

Nepaisant šio darbo sistemiško pobūdžio, paminėtini keli trūkumai:

Šioje apžvalgoje analizuotos tik sisteminės apžvalgos ir meta-analizės, neįtraukiant pirminių atsitiktinių imčių tyrimų. Tai reiškia, kad galimas tam tikras duomenų šališkumas, priklausantis nuo pačių apžvalgų metodinės kokybės, kuris šiame darbe atskirai nebuvo vertintas.

Kai kuriose įtrauktose sisteminėse apžvalgose fiksuojami priešaringi rezultatai dėl TXA saugumo ir veiksmingumo, ypač gydant aneurizminį subarachnoidinį kraujavimą ar spontanių intracerebrinį kraujavimą. Nors šie prieštaravimai aptarti Diskusijos dalyje, mokslinis neapibrėžtumas išlieka ir riboja galimybes daryti tvirtas išvadas.

Vienas iš pradinių šios apžvalgos tikslų buvo įvertinti galimą TXA sąveiką su kitais anestezijos metu vartojamais vaistais. Visgi, dėl labai riboto mokslinių šaltinių kiekio, šis aspektas nebuvo plačiau nagrinėtas sintezės metu. Tai atspindi ne šio darbo, o bendrą mokslinės literatūros trūkumą šioje srityje.

Dėl nedidelio tarptautinių gairių skaičiaus, susijusių su TXA vartojimu neurochirurgijoje, į analizę buvo įtrauktos ir kai kurios nacionalinio bei regioninio lygmens rekomendacijos. Visgi būtina atsižvelgti, kad klinikinių gairių taikymas gali skirtis priklausomai nuo šalies sveikatos apsaugos sistemos konteksto, todėl tam tikros išvados gali būti ribotai pritaikomos tarptautiniu mastu.

Literatūros paieška buvo vykdoma tik PubMed duomenų bazėje, apribojant analizę angliškai publikuotais šaltiniais. Nors buvo dedamos pastangos įtraukti kokybiškiausius ir aktualiausius tyrimus, neatmestina tikimybė, kad kai kurie vertingi darbai galėjo likti neįtraukti dėl kalbinių ar duomenų bazės apribojimų.

Galiausiai, neurochirurgija apima platų procedūrų spektrą, kuriam būdingi labai skirtingi kraujavimo kontrolės iššūkiai. Nors šioje apžvalgoje siekta pateikti bendresnes įžvalgas, kai kurios rekomendacijos gali būti tinkamos tik tam tikrose specifinėse klinikinėse situacijose.

6. Išvados ir apibendrinimas

Traneksaminės rūgšties veiksmingumas mažinant kraujo praradimą įvairiose chirurgijos srityse yra įrodytas, o jos vaidmuo neurochirurgijoje vis dar tiriamas. Šiame darbe pabrėžiama, kad nors traneksaminė rūgštis yra saugi ir efektyvi daugumos neurochirurginių procedūrų metu, įrodymų bazė vis dar nėra nuosekli kai kurioms intervencijoms. Yra moksliskai pagrįsta teigti, kad traneksaminė rūgštis naudinga, kai atliekamos procedūros, susijusios su didele kraujavimo rizika. Tačiau, dėl aukštos kokybės didelės apimties tyrimų trūkumo, negalima parengti universalių rekomendacijų dėl reguliaraus jos naudojimo neurochirurgijoje.

Šiuo metu stokojama tyrimų, vertinančių traneksaminės rūgšties sąveiką su kitais anestezijoje vartojamais vaistais, todėl šioje srityje išlieka nežinomybė, ar sąveikos nėra, ar ji nėra atrasta. Be to, klinikinių rekomendacijų skirtumai – dažnai apsiribojantys nacionaliniu ir regioniniu lygiu – rodo, kad reikia standartizuotų, tarptautiniu mastu pripažintų rekomendacijų, pritaikytų neurochirurgijai.

Ateities tyrimais turėtų būti siekiama užpildyti šias spragas, atliekant gerai pagrįstus atsitiktinių imčių tyrimus, skirtus įvairioms neurochirurginėms procedūroms, optimalioms dozavimo strategijoms ir ilgalaikiams saugumo profiliams. Kol negauta patikimesnių įrodymų, traneksaminės rūgšties vartojimas neurochirurgijoje turėtų būti pagrįstas individualiu paciento rizikos vertinimu ir instituciniais protokolais.

Šaltiniai

1. Okamoto S, Okamoto U. Amino-Methyl-Cyclohexane-Carboxylic Acid: Amcha. Keio J Med. 1962 m.;11(3):105–15.
2. Dubber AHC, McNicol GP, Douglas AS. Amino Methyl Cyclohexane Carboxylic Acid (AMCHA), A New Synthetic Fibrinolytic Inhibitor. Br J Haematol. 1965 m.;11(2):237–45.
3. 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. The Lancet. 2010 m. liepos 3 d.;376(9734):23–32.
4. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, ir kt. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2017 m. gegužės 27 d.;389(10084):2105–16.
5. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. The Lancet. 2019 m. lapkričio 9 d.;394(10210):1713–23.

6. Grassin-Delyle S, Semeraro M, Lamy E, Urien S, Runge I, Foissac F, ir kt. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous, intramuscular, and oral routes: a prospective, randomised, crossover trial in healthy volunteers. *Br J Anaesth*. 2022 m. kovo 1 d.;128(3):465–72.
7. CYKLOKAPRON® (tranexamic acid) Dosage and Administration | Pfizer Medical Information - US [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. balandžio 16 d.]. Adresas: <https://www.pfizermedicalinformation.com/cyklokapron/dosage-admin>
8. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 22 d.]. Adresas: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
9. Luo H, Zhang X, Xie C, Wu L, Cai G, Ren Y. Efficacy and safety of topical tranexamic acid in spinal surgery: a systematic review and meta-analysis. 2024 m. rugpjūčio 1 d. [žiūrėta 2025 m. gegužės 3 d.]; Adresas: <https://eor.bioscientifica.com/view/journals/eor/9/8/EOR-23-0199.xml>
10. McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*. 2012 m. kovo 26 d.;72(5):585–617.
11. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid–associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol*. 2016 m.;79(1):18–26.
12. Moran NF, Bishop DG, Fawcus S, Morris E, Shakur-Still H, Devall AJ, ir kt. Tranexamic acid at cesarean delivery: drug-error deaths. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 m. sausio 1 d.;228(1):1–4.
13. Gao B, Xue T, Rong X, Yang Y, Wang Z, Chen Z, ir kt. Tranexamic Acid Inhibits Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage and Traumatic Brain Injury. Does Blood Pressure Play a Potential Role? A Meta-Analysis from Randomized Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 m. sausio;30(1):105436.
14. Chen H, Chen M. The efficacy of tranexamic acid for brain injury: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Emerg Med*. 2020 m. vasario;38(2):364–70.
15. Zhang M, Liu T. Efficacy and safety of tranexamic acid in acute traumatic brain injury: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Emerg Med*. 2024 m. birželio;80:35–43.
16. Biffi A, Porcu G, Castellini G, Napoletano A, Coclite D, D'Angelo D, ir kt. Systemic hemostatic agents initiated in trauma patients in the pre-hospital setting: a systematic review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2023 m.;49(3):1259–70.
17. Utsumi S, Kawakami A, Amemiya Y. Optimal dose of tranexamic acid in traumatic brain injury: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Trauma Acute Care Surg* [Prieiga per internetą]. 2024 m. gruodžio 9 d. [žiūrėta 2024 m. gruodžio 18 d.]; Adresas: <https://journals.lww.com/10.1097/TA.00000000000004500>

18. Lawati KA, Sharif S, Maqbali SA, Rimawi HA, Petrosioniak A, Belley-Cote EP, ir kt. Efficacy and safety of tranexamic acid in acute traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med.* 2021 m. sausio;47(1):14–27.
19. Song JX, Wu JX, Zhong H, Chen W, Zheng JC. Therapeutic efficacy of tranexamic acid on traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2024 m. kovo 7 d.;32(1):18.
20. Du CN, Liu BX, Ma QF, Yang MF. The effect of tranexamic acid in patients with TBI: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Neurosurg J.* 2020 m.;6:14.
21. July J, Pranata R. Tranexamic acid is associated with reduced mortality, hemorrhagic expansion, and vascular occlusive events in traumatic brain injury - meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol.* 2020 m. balandžio 6 d.;20(1):119.
22. Meer MM, Mumtaz M, Farrukh Z, Ahmed B. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus.* 2024 m. lapkričio;16(11):e73781.
23. Fletcher-Sandersjö A, Thelin EP, Maegele M, Svensson M, Bellander BM. Time Course of Hemostatic Disruptions After Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of the Literature. *Neurocrit Care.* 2021 m. balandžio;34(2):635–56.
24. Li M, Huo X, Wang Y, Li W, Xiao L, Jiang Z, ir kt. Effect of drug therapy on nerve repair of moderate-severe traumatic brain injury: A network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022 m.;13:1021653.
25. Huang H, Xin M, Wu X, Liu J, Zhang W, Yang K, ir kt. The efficacy of tranexamic acid treatment with different time and doses for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2022 m. gruodžio 19 d.;20(1):79.
26. Coburn W, Trottier Z, Villarreal RI, Paulson MW, Woodard SC, McKay JT, ir kt. Prehospital Pharmacotherapy in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Med J Fort Sam Houst Tex.* 2023 m.;(Per 23-1/2/3):47–56.
27. Sarhan RM, Boshra MS, Abdelrahim MEA, Osama H. Tranexamic acid in patients with traumatic brain injury: a meta-analysis. *Rev Esp Anesthesiol Reanim Engl Ed.* 2024 m. gegužės;71(5):360–7.
28. Keeves J, Gadowski A, McKimmie A, Bagg MK, Antonic-Baker A, Hicks AJ, ir kt. The Australian Traumatic Brain Injury Initiative: Systematic Review of the Effect of Acute Interventions on Outcome for People With Moderate-Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2024 m. balandžio 8 d.;
29. Izima C, Sampath SG, Tang AJ, Ambati VS, Chou D, Chan AK. Systematic review and meta-analysis of topical tranexamic acid in spine surgery. *Neurosurg Focus.* 2023 m. spalio;55(4):E18.

30. Liu T, Wu L, Xue R, Ding H. Efficacy and safety of tranexamic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Emerg Med*. 2021 m. gruodžio;50:646–53.
31. Vasu ST, Raheja L, Parmar K, Ramachandran S. Efficacy and Safety Profile of Tranexamic Acid in Traumatic Thoracolumbar Fracture Management: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Spine Surg*. 2022 m. birželio;16(3):567–80.
32. Avila MJ, Orenday-Barraza JM, Cavagnaro MJ, Strouse IM, Farhadi DS, Khan N, ir kt. Antifibrinolytics use during surgery for oncological spine diseases: A systematic review. *Surg Neurol Int*. 2022 m.;13:567.
33. Wang X, Ma L, Song J, You C. Tranexamic Acid for Adult Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review with Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2021 m. lapkričio;35(11):1163–72.
34. Pan W, Hu J, Huang X, Jin E, Yao L, Han J, ir kt. Effectiveness of tranexamic acid on chronic subdural hematoma recurrence: a meta-analysis and systematic review. *Front Neurol*. 2024 m.;15:1359354.
35. Yan Z, Chen S, Xue T, Wu X, Song Z, Wang Z, ir kt. The Function of Tranexamic Acid to Prevent Hematoma Expansion After Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis From Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*. 2021 m.;12:710568.
36. Clynych AL, Gillespie CS, Richardson GE, Mustafa MA, Islim AI, Keshwara SM, ir kt. Tranexamic acid use in meningioma surgery - A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2023 m. balandžio;110:53–60.
37. de Carvalho Barros L, Avancini C, Gonçalves PE, Paiva WS, Gurgel RQ, Oliveira AMP. Efficacy, safety and dose patterns of tranexamic acid in meningioma surgery: a systematic review and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosurg Rev*. 2025 m. sausio 6 d.;48(1):23.
38. Guo Y, Guo XM, Li RL, Zhao K, Bao QJ, Yang JC, ir kt. Tranexamic Acid for Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*. 2021 m.;12:761185.
39. Aghajanian S, Mohammadifard F, Kohandel Gargari O, Naeimi A, Bahadorimonfared A, Elsamadicy AA. Efficacy and utility of antifibrinolytics in pediatric spine surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2024 m. balandžio 22 d.;47(1):177.
40. Fatima N, Barra ME, Roberts RJ, Massaad E, Hadzipasic M, Shankar GM, ir kt. Advances in surgical hemostasis: a comprehensive review and meta-analysis on topical tranexamic acid in spinal deformity surgery. *Neurosurg Rev*. 2021 m. vasario;44(1):163–75.
41. Ghaith HS, Gabra MD, Ebada MA, Dada OE, Al-Shami H, Bahbah EI, ir kt. Tranexamic acid for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of 2991 patients. *Int J Neurosci*. 2024 m. liepos 2 d.;134(7):763–76.

42. Hatter MJ, Pennington Z, Hsu TI, Shooshani T, Yale O, Pooladzandi O, ir kt. Effect of the administration route on the hemostatic efficacy of tranexamic acid in patients undergoing short-segment posterior lumbar interbody fusion: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*. 2024 m. rugpjūčio 1 d.;41(2):224–35.
43. Feng Y, Chen H. Tranexamic acid for subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021 m. gruodžio;50:748–52.
44. Shi M, Yang C, Chen ZH, Xiao LF, Zhao WY. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Surg*. 2021 m.;8:790149.
45. Bouillon-Minois JB, Croizier C, Baker JS, Pereira B, Moustafa F, Outrey J, ir kt. Tranexamic acid in non-traumatic intracranial bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 m. liepos 27 d.;11(1):15275.
46. Ren J, Qian D, Wu J, Ni L, Qian W, Zhao G, ir kt. Safety and Efficacy of Tranexamic Acid in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*. 2021 m.;12:710495.
47. Germans MR, Dronkers WJ, Baharoglu MI, Post R, Verbaan D, Rinkel GJ, ir kt. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 m. lapkričio 9 d.;11(11):CD001245.
48. Brown NJ, Hartke JN, Pacult MA, Burkett KR, Gendreau J, Catapano JS, ir kt. Tranexamic Acid Demonstrates Efficacy without Increased Risk for Venous Thromboembolic Events in Cranial Neurosurgery: Systematic Review of the Evidence and Current Applications in Nontraumatic Pathologies. *World Neurosurg*. 2024 m. kovo;183:29–40.
49. Musmar B, Orselik A, Salim H, Adeeb N, Spellicy S, Abdelgadir J, ir kt. Efficacy and safety of tranexamic acid in the management of chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2024 m. spalio 1 d.;141(4):945–54.
50. Yu W, Chen W, Jiang Y, Ma M, Zhang W, Zhang X, ir kt. Effectiveness Comparisons of Drug Therapy on Chronic Subdural Hematoma Recurrence: A Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2022 m.;13:845386.
51. Wang X, Song J, He Q, You C. Pharmacological Treatment in the Management of Chronic Subdural Hematoma. *Front Aging Neurosci*. 2021 m.;13:684501.
52. Liu T, Zhao Z, Liu M, An S, Nie M, Liu X, ir kt. The pharmacological landscape of chronic subdural hematoma: a systematic review and network meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. *Burns Trauma*. 2024 m.;12:tkae034.
53. O'Donnell DB, Vazquez S, Greisman JD, Uddin A, Graifman G, Dominguez JF, ir kt. Tranexamic Acid Dosing in Craniostomosis Surgery: A Systematic Review with Meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 m. spalio;10(10):e4526.
54. Brown NJ, Choi EH, Gendreau JL, Ong V, Himstead A, Lien BV, ir kt. Association of tranexamic acid with decreased blood loss in patients undergoing

- laminectomy and fusion with posterior instrumentation: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*. 2022 m. balandžio 1 d.;36(4):686–93.
55. Wijaya JH, July J, Quintero-Consuegra M, Chadid DP. A systematic review and meta-analysis of the effects of tranexamic acid in surgical procedure for intracranial meningioma. *J Neurooncol*. 2023 m. sausio;161(2):383–93.
 56. Vychopen M, Arlt F, Güresir E, Wach J. Intraoperative tranexamic acid administration in cranial meningioma surgery: a meta-analysis of prospective randomized, double-blinded, and placebo-controlled trials. *Front Oncol*. 2024 m.;14:1464671.
 57. Brown NJ, Wilson B, Ong V, Gendreau JL, Yang CY, Himstead AS, ir kt. Use of Tranexamic Acid for Elective Resection of Intracranial Neoplasms: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 2022 m. balandžio;160:e209–19.
 58. Helmers AK, Kubelt C, Birkenfeld F, Deuschl G, Falk D, Mehdorn HM, ir kt. Screening for Platelet Dysfunction and Use of Prophylactic Tranexamic Acid in Patients Undergoing Deep Brain Stimulation: A Retrospective Analysis of Incidence and Outcome of Intracranial Hemorrhage. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2020 m.;98(3):176–81.
 59. Jiao X, Li M, Li L, Hu X, Guo X, Lu Y. Early Tranexamic Acid in Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*. 2021 m.;12:721125.
 60. Goobie SM, Faraoni D. Tranexamic acid and perioperative bleeding in children: what do we still need to know? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019 m. birželio;32(3):343–52.
 61. ANMF - Australasian Neonatal Medicines Formulary [Prieiga per internetą]. 2024 [žiūrėta 2025 m. balandžio 2 d.]. Clinical Resources. Adresas: https://www.anmfonline.org/wp-content/uploads/2025/03/Tranexamicacid_ANMFv1.0_20240417.pdf
 62. Kim JK, Park JY, Lee DY, Ro DH, Han HS, Lee MC. Optimal dose of topical tranexamic acid considering efficacy and safety in total knee arthroplasty: a randomized controlled study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 2021 m. spalio;29(10):3409–17.
 63. Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, Conen D, Lomivorotov V, Sessler DI, ir kt. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2022 m. gegužės 25 d.;386(21):1986–97.
 64. VUL SK. MASYVAUS KRAUJAVIMO DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS SUAUGUSIEMS. 2024.
 65. WTN SOPS and Policies-2024 – Wessex Trauma Network [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. balandžio 1 d.]. Adresas: <https://wessextraumanetwork.com/wtn-sops-and-policies-2024/>
 66. Drew B, Auten JD, Cap AP, Deaton TG, Donham B, Dorlac WC, ir kt. The Use of Tranexamic Acid in Tactical Combat Casualty Care: TCCC Proposed Change 20-02. *J Spec Oper Med Peer Rev J SOF Med Prof*. 2020 m.;20(3):36–43.

67. SNACC-Cognitive-Aids-for-Neuroanesthetic-Emergencies.pdf [Prieiga per internetą]. [Žiūrėta 2025 m. sausio 31 d.]. Adresas: <https://www.snacc.org/wp-content/uploads/2019/05/SNACC-Cognitive-Aids-for-Neuroanesthetic-Emergencies.pdf>
68. McKinley WI, Rowell SE, Mansour A, Hoefer L, Polcari A, Schreiber M, ir kt. Tranexamic Acid, Mortality, and Intracranial Hemorrhage Type in Moderate or Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA Surg.* 2023 m. lapkričio 1 d.;158(11):1222–4.
69. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, ir kt. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2022 m. liepos;53(7):e282–361.
70. de Faria JL, da Silva Brito J, Costa e Silva LT, Killesse CTSM, de Souza NB, Pereira CU, ir kt. Tranexamic acid in Neurosurgery: a controversy indication—review. *Neurosurg Rev.* 2021 m. birželio 1 d.;44(3):1287–98.
71. Hooda B, Muthuchellappan R. Tranexamic Acid in Neuroanesthesia and Neurocritical Care: Time for Its Critical Appraisal. *J Neuroanaesth Crit Care.* 2019 m. liepos 26 d.;06:257–66.
72. Post R, Germans MR, Tjerkstra MA, Vergouwen MDI, Jellema K, Koot RW, ir kt. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2021 m. sausio 9 d.;397(10269):112–8.
73. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SHY, Cruz-Flores S, Dangayach NS, ir kt. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2023 m. liepos;54(7):e314–70.
74. Stubbs DJ, Davies ,Benjamin M., Edlmann ,Ellie, Ansari ,Akbar, Bashford ,Thomas H., Braude ,Philip, ir kt. Clinical practice guidelines for the care of patients with a chronic subdural haematoma: multidisciplinary recommendations from presentation to recovery. *Br J Neurosurg.* 2024 m. rugpjūčio 20 d.;0(0):1–10.
75. Phi JH, Goobie SM, Hong KH, Dholakia A, Smith ER. Use of tranexamic acid in infants undergoing choroid plexus papilloma surgery: a report of two cases. *Paediatr Anaesth.* 2014 m. liepos;24(7):791–3.