

UDK: 615.225:577.112.387(497.113)
COBISS.SR-ID: 190642697

DOI:10.5937/abc2601034P

TRANEKSAMIČNA KISELINA U PREHOSPITALNOJ URGENTNOJ MEDICINI: DOKAZI I DOSTUPNOST U VOJVODINI

TRANEXAMIC ACID IN PREHOSPITAL EMERGENCY MEDICINE: EVIDENCE AND AVAILABILITY IN VOJVODINA

Ivan Pešić¹, Ana Kasap¹, Maksim Zinijakov¹

¹Dom zdravlja „Dr Đorđe Lazić“, Sombor, Srbija

Sažetak:

Uvod: Masivna hemoragija je jedan od vodećih uzroka preventabilne smrtnosti u prehospitalnim uslovima. Traneksamična kiselina (TXA), kao snažan antifibrinolitik, pokazala je značajan potencijal u smanjenju mortaliteta kod politraumatizovanih pacijenata, naročito ako se primeni pravovremeno i unutar "zlatnog sata". Cilj ovog rada je kritička analiza savremene literature o efikasnosti TXA u prehospitalnoj urgentnoj medicini, uz procenu njene trenutne dostupnosti u prehospitalnim službama urgentne medicine (SUM) na teritoriji AP Vojvodine. Metode: Rad se sastoji iz teorijskog pregleda relevantnih studija (CRASH-2, CRASH-3, PATCH, STAAMP) i deskriptivnog anketnog istraživanja. Anketa je sprovedena među glavnim medicinskim sestrama/tehničarima u 22 SUM u Vojvodini radi procene dostupnosti leka u sanitetskim vozilima. Rezultati: Pregled literature potvrđuje da rana prehospitalna primena TXA značajno poboljšava ishode lečenja kod pacijenata sa masivnim krvarenjem. Anketno istraživanje sprovedeno je u 22 SUM u Vojvodini, pri čemu je pristiglo 18 odgovora (stopa odgovora 81,8%). Rezultati ankete pokazuju da je TXA dostupna u samo 2 (11,1%) službe, dok u 16 (88,9%) službi ovaj lek nije nabavljen niti dostupan za prehospitalnu primenu. Zaključak: Postoji značajan nesklad između savremenih kliničkih dokaza i realne dostupnosti TXA u prehospitalnoj praksi u Vojvodini. Neophodno je hitno revidirati lokalne protokole i obezbediti prisustvo TXA u opremi svih SUM kako bi se smanjio preventabilni mortalitet kod kritično krvarećih pacijenata.

KLjučne reči: traneksamična kiselina, prehospitalna medicina, trauma, hemoragija, Vojvodina

KORESPONDENCIJA/CORRESPONDENCE

Ivan Pešić

Sombor, Toze Markovića 25

E-pošta: pesicdrivan@gmail.com

UVOD

Masivna hemoragija je jedan od vodećih uzroka smrtnosti u urgentnoj medicini, naročito u prehospitalnim uslovima gde su dijagnostički resursi i terapijske mogućnosti ograničeni. [1]

Rano prepoznavanje hemoragijskog šoka i pravovremena kontrola krvarenja ključni su faktori za preživljavanje kritično povređenih pacijenata. U tom kontekstu, TXA se pozicionirala kao kamen temeljac savremenih protokola za kontrolu krvarenja. [1,2]

TXA je sintetski derivat aminokiseline lizina, inicijalno sintetisana u Japanu početkom 1960-ih sa ciljem inhibicije fibrinolize. [3] Mehanizam dejstva zasniva se na reverzibilnoj blokadi mesta vezivanja lizina na molekulima plazminogena, čime se sprečava njegova aktivacija u plazmin i naknadna interakcija sa fibrinom. Na taj način, TXA ne podstiče direktno koagulaciju, već stabilizuje već formirani fibrin, sprečavajući njegovu preranu degradaciju (fibrinolizu). [2,3] Tokom poslednje dve decenije, TXA je postala vrlo važan lek u urgentnoj medicini i to zahvaljujući rezultatima velikih multicentričnih studija. Ključnu potvrdu pružila je studija CRASH-2, koja je na uzorku od preko 20.000 pacijenata nedvosmisleno pokazala da rana primena TXA (unutar tri sata od povrede) značajno smanjuje mortalitet kod politraumatizovanih pacijenata. [4] Dodatnu težinu njenoj primeni dale su studije poput WOMAN (za postpartalnu hemoragiju) i CRASH-3 (za traumatske povrede mozga), čime je opseg njene primene u vanbolničkim uslovima značajno proširen. [5,6]

U prehospitalnom okruženju, gde je vreme kritičan faktor, TXA se nameće kao terapija koja se može primeniti brzo, bezbedno i uz minimalne tehničke zahteve. Njena dostupnost u ambulantnim vozilima i hitnim službama, postaje ključni element savremene urgentne medicine. Ipak, implementacija u svakodnevnu praksu predstavlja kompleksan izazov, čiji uzroci prevazilaze okvire ovog rada, obuhvatajući širok spektar različitih, pre svega sistemskih faktora.

Cilj ovog rada je pružanje kritičkog uvida u postojeće dokaze o efikasnosti i bezbednosti TXA u prehospitalnoj medicini, uz analizu ključnih kliničkih studija i praktičnih implikacija njene rane primene.

Pored teorijskog pregleda, rad ima za cilj da identifikuje trenutno stanje u praksi kroz ispitivanje dostupnosti ovog leka u službama urgentne medicine (SUM) prehospitalno na

teritoriji Vojvodine, kako bi se ukazalo na potencijalne izazove u implementaciji savremenih TXA protokola na terenu.

METODOLOGIJA

U cilju analize efikasnosti i bezbednosti TXA u prehospitalnim uslovima, sproveden je narativni pregled literature, sa fokusom na ključne randomizovane kontrolisane studije i pregledne radove koji su direktno relevantni za temu rada. Pregled literature obuhvatio je sledeće randomizovane kontrolisane studije:

- CRASH-2 studiju, koja je ispitala efekat rane primene TXA na mortalitet kod politraumatizovanih pacijenata sa značajnim krvarenjem;
- CRASH-3 studiju, fokusiranu na primenu TXA kod pacijenata sa traumatskom povredom mozga;
- WOMAN studiju, koja je analizirala efekat rane primene TXA kod postpartalne hemoragije;
- STAAMP studiju, koja je procenjivala efikasnost prehospitalne primene TXA kod pacijenata sa rizikom od masivne hemoragije nakon traume;
- PATCH-Trauma studiju, koja se bavila isključivo prehospitalnom primenom TXA kod pacijenata sa teškom traumom.

Pored navedenih randomizovanih kontrolisanih studija, u analizu su uključeni i pregledni radovi i meta-analize koji su razmatrali vremensku zavisnost efekta TXA, bezbednosni profil leka i praktične aspekte njegove primene u prehospitalnim i ranim intrahospitalnim uslovima.

Iz odabranih studija ekstrahovani su podaci o:

- Uticaju rane primene TXA na mortalitet i funkcionalni ishod,
- Optimalnom vremenskom prozoru za primenu leka,
- Riziku od tromboembolijskih i drugih neželjenih događaja,
- Specifičnostima doziranja i načina primene u prehospitalnom okruženju.

U skladu sa ciljem identifikacije stanja u praksi, anketno istraživanje sprovedeno je među glavnim medicinskim sestrama/tehničarima ili zdravstvenim radnicima zaduženim za logistiku lekova u 22 SUM na teritoriji Vojvodine.

Distribucija ankete izvršena je putem elektronske pošte, uz prethodnu telefonsku najavu i pojašnjenje svrhe istraživanja. Na anketu je odgovorilo 18 ustanova, dok u 4 službe odgovor nije dobijen.

Anketni upitnik sastojao se od jednog pitanja: „Da li je traneksamična kiselina (TXA) trenutno dostupna (nabavljena i upotrebljiva) za prehospitalnu primenu u Vašoj SUM?“ Ponuđeni odgovori bili su „Da“ i „Ne“. Rezultati su prikazani kao agregirani podaci, bez identifikacije pojedinačnih ustanova, i analizirani su deskriptivnom metodom

PREGLED LITERATURE

Studija CRASH-2 postavila je temelj tvrdnji da je TXA najefikasnija kada se primeni rano [4]. Korist je potvrđena i u Cochrane sistematskom pregledu [7]. Meta-analize podataka preko 40.000 pacijenata pokazale su da svako odlaganje terapije od 15 minuta smanjuje preživljavanje za oko 10% [8]. Nakon tri sata od povrede, primena TXA gubi na efikasnosti, a prema pojedinim analizama može biti povezana sa nepovoljnim ishodom kada se primeni kasno [4,8].

- Specifičnosti prehospitalne primene (Studija PATCH i STAAMP)

Iako je CRASH-2 dokazao korist u bolničkim uslovima, novije studije poput PATCH-Trauma (2023) fokusirale su se isključivo na prehospitalnu primenu. Rezultati su pokazali da pacijenti koji prime TXA na terenu imaju veće šanse za "povoljan funkcionalni ishod" nakon šest meseci, iako stopa smrtnosti u prvih 24h nije bila značajno manja u poređenju sa placebom [9]. Studija STAAMP je ukazala na to da bi određene podgrupe pacijenata, poput onih u teškom hemoragijskom šoku (TA < 70 mmHg), mogle imati najveću korist od prehospitalne primene [10].

- Primena kod izolovanih povreda glave

Studija CRASH-3 proširila je indikacije TXA na pacijente sa traumatskom povredom mozga (TBI). Dokazano je da TXA smanjuje smrtnost povezanu sa povredom glave kod pacijenata sa blagom do umerenom traumom, pod uslovom da se primeni pre nego što dođe do ireverzibilnog intrakranijalnog krvarenja. [6] Ovo je posebno značajno za prehospitalne timove koji mogu započeti terapiju odmah nakon trijaže na mestu nesreće.

- Bezbednosni profil i neželjeni efekti

Jedan od najčešćih strahova kliničara pri uvođenju TXA je rizik od tromboembolijskih

dogadaja (duboka venska tromboza, plućna embolija). Međutim, opsežni pregledi literature i meta-analize nisu potvrdili značajno povećanje ovih rizika kod pacijenata koji su primili TXA u urgentnim stanjima [4,7]. Većina studija zaključuje da su benefiti u smanjenju krvarenja daleko veći od potencijalnih rizika.

- Doziranje i način primene u terenskim uslovima

Režim primene TXA koji je korišćen u velikim randomizovanim kontrolisanim studijama, uključujući studiju CRASH-2, podrazumeva inicijalnu dozu od 1 g TXA intravenski (ili intraosealno), primenjenu tokom približno 10 minuta, uz nastavak infuzije od 1 g tokom narednih 8 sati. [4] Pojedini autori razmatraju i primenu pojednostavljenog režima u vidu fiksne doze od 2 g u bolusu, sa ciljem olakšavanja primene u terenskim uslovima i izbegavanja potrebe za infuzionim pumpama u složenim i vremenski ograničenim okolnostima. [1]

DOSTUPNOST U PREHOSPITALNIM ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA U VOJVODINI

Anketno istraživanje obuhvatilo je ukupno 22 SUM u Vojvodini. Od ukupnog broja kontaktiranih ustanova, odgovor je pristigao iz 18 službi (81,8%), dok iz 4 ustanove odgovor nije dobijen.

Na pitanje o dostupnosti TXA za prehospitalnu primenu, 2 ispitanika su navela da je TXA dostupna u njihovoj službi, dok su ostali odgovorili da ovaj lek nije nabavljen niti dostupan za terensku primenu.

Tabela 1. Dostupnost TXA u SUM u Vojvodini
Dostupnost TXA Broj odgovora (n) Udeo (%)

Da	2	11,1%
Ne	16	88,9%
Ukupno	18	100%

Rezultati velikih randomizovanih kontrolisanih studija i sistematskih pregleda potvrđuju da rana primena TXA u prehospitalnim i ranim intrahospitalnim uslovima značajno smanjuje mortalitet kod pacijenata sa masivnim krvarenjem [4,7]. Efekat TXA je izrazito vremenski zavisao, pri čemu je najveća korist zabeležena kada se lek primeni što ranije nakon povrede, idealno u okviru „zlatnog sata“ [4,8]. Podaci iz meta-analiza ukazuju da se sa svakim odlaganjem terapije značajno smanjuje

potencijalni benefit, što ranu prehospitalnu primenu čini ključnom komponentom savremenog zbrinjavanja traume [8]. Evropske smernice za zbrinjavanje masivnog krvarenja i traumatske koagulopatije (šesto izdanje, 2023) preporučuju ranu primenu TXA kao deo standardnog protokola u inicijalnoj fazi zbrinjavanja teške traume [11].

Nalazi anketnog dela ovog rada ukazuju na izrazito ograničenu dostupnost TXA u SUM u Vojvodini. TXA je dostupna u svega 11,1% službi koje su odgovorile na anketu, dok u čak 88,9% ustanova ovaj lek nije deo standardne prehospitalne terapije. Ovakav nalaz dodatno naglašava značajan nesklad između savremenih naučnih dokaza i realnih mogućnosti njihove primene u svakodnevnoj prehospitalnoj praksi. Imajući u vidu da je maksimalni terapijski efekat TXA vezan za njenu primenu unutar prvih 60 minuta od povrede, ograničena dostupnost ovog leka u većini SUM može imati direktne posledice po ishod lečenja kritično krvarećih pacijenata [4,8].

Važno je napomenuti da je TXA registrovan lek u Republici Srbiji, ali da je, prema važećem Registru lekova i medicinskih sredstava Srbije, njena primena formalno ograničena na stacionarne zdravstvene ustanove [12]. Shodno tome, primena TXA u prehospitalnim uslovima u domaćoj praksi odvija se van odobrenih indikacija (off-label). Iako je off-label primena lekova u urgentnoj medicini pravno dozvoljena i široko prihvaćena u medicinski opravdanim, životno ugrožavajućim stanjima, posebno kada postoje snažni naučni dokazi o efikasnosti i bezbednosti takve terapije, regulatorna ograničenja i dalje postoje. Ona mogu predstavljati značajnu organizacionu prepreku za širu i standardizovanu implementaciju rane prehospitalne primene TXA u SUM [13,14]. Dodatno, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije donelo je Pravilnik o bližim uslovima za obavljanje zdravstvene delatnosti u zdravstvenim ustanovama i drugim oblicima zdravstvene zaštite (Službeni glasnik RS br. 86/2025), u kojem se u Prilogu 3, u odeljku „Sadržaj lekarske torbe“, među neophodnim ampuliranim lekovima eksplicitno navodi i TXA. Ova normativna odredba predstavlja značajan regulatorni pomak ka formalnom prepoznavanju potrebe za dostupnošću TXA u prehospitalnim uslovima [15].

Imajući u vidu jednostavnost primene, povoljan bezbednosni profil i jasne dokaze o efikasnosti TXA, njena ograničena dostupnost u prehospitalnim službama predstavlja

propuštenu priliku za unapređenje ishoda kod kritično krvarećih pacijenata. Nalazi ovog istraživanja ukazuju na potrebu za usklađivanjem lokalnih protokola sa savremenim međunarodnim trauma pristupima i edukativnim programima (npr. PHTLS, ITLS), koji su zasnovani na dokazima velikih randomizovanih studija i podržavaju ranu prehospitalnu primenu TXA kod pacijenata sa sumnjom na masivnu hemoragiju [4,8,9].

Ovaj rad ima nekoliko ograničenja. Anketno istraživanje zasnovano je na jednom pitanju i ograničenom broju ispitanika, što ne omogućava detaljniju analizu razloga za nedostupnost TXA niti eventualnu procenu regionalnih razlika. Uprkos tome, dobijeni rezultati pružaju koristan uvid u dostupnost TXA u prehospitalnim uslovima i mogu predstavljati osnovu za buduća, obimnija istraživanja.

ZAKLJUČAK

Rana primena TXA u prehospitalnim uslovima predstavlja efikasnu i bezbednu terapijsku meru u zbrinjavanju pacijenata sa masivnim krvarenjem. Rezultati ovog anketnog istraživanja ukazuju da TXA nije rutinski dostupna u SUM u Vojvodini, što upućuje na potrebu za unapređenjem dostupnosti ovog leka u skladu sa savremenim dokazima i preporukama. Imajući u vidu važeći normativni okvir Republike Srbije, koji eksplicitno prepoznaje TXA kao deo sadržaja lekarske torbe, neophodno je obezbediti njenu doslednu implementaciju u svim SUM.

LITERATURA:

1. Napolitano LM. Prehospital tranexamic acid: what is the current evidence? *Trauma Surg Acute Care Open*. 2017;2(1):e000056.
2. Omori K, Roberts I. Prehospital tranexamic acid for trauma victims. *J Intensive Care*. 2023;11(1):12.
3. Okamoto S, Okamoto U. Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid: AMCHA. *Keio J Med*. 1962;11:105-15.
4. Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, et al. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32.
5. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN). *Lancet*. 2017;389(10084):2105-16.
6. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10210):1713-23.

7. Ker K, Roberts I. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD004896.
8. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron FX, Roberts I. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of tranexamic acid in acute severe bleeding: an individual patient-level data meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2018;360:k709.
9. PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group; Gruen RL, Mitra B, Bernard SA, McArthur CJ, Burns B, Gantner DC, et al. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. *N Engl J Med*. 2023;389(2):127-136.
10. Guyette FX, Brown JB, Zenati MS, Early-Young BJ, Adams PW, Eastridge BJ, et al; STAAMP Study Group. Tranexamic Acid During Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage After Injury: A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial (STAAMP). *JAMA Surg*. 2020;156(1):11-20.
11. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023;27:80.
12. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS). TRANEXAMIC MEDOCHEMIE® 500 mg/5 mL, rastvor za injekciju – Sažetak karakteristika leka i Uputstvo za lek. Broj dozvole: 515-01-02699-21-001, od 12.04.2022. Dostupno na: <https://www.alims.gov.rs> (pristupljeno: 15. februar 2026).
13. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):982-990.
14. Lenk C, Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:537-46.
15. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Pravilnik o bližim uslovima za obavljanje zdravstvene delatnosti u zdravstvenim ustanovama i drugim oblicima zdravstvene zaštite. Službeni glasnik Republike Srbije. 2025;86.

TRANEXAMIC ACID IN PREHOSPITAL EMERGENCY MEDICINE: EVIDENCE AND AVAILABILITY IN VOJVODINA

Summary:

Introduction: Massive hemorrhage is one of the leading causes of preventable mortality in prehospital settings. Tranexamic acid (TXA), a potent antifibrinolytic agent, has demonstrated significant potential in reducing mortality among polytraumatized patients, particularly when administered promptly within the "golden hour." The aim of this study was to critically analyze contemporary literature on the effectiveness of TXA in prehospital emergency medicine and to assess its current availability in emergency medical services (EMS) in the Autonomous Province of Vojvodina. **Methods:** The study consisted of a theoretical review of key clinical trials (CRASH-2, CRASH-3, PATCH, STAAMP) and a descriptive survey. The survey was conducted among head nurses/medical technicians in 22 EMS in Vojvodina to evaluate the availability of TXA in ambulance units. **Results:** The literature review confirms that early prehospital administration of TXA significantly improves clinical outcomes. The survey was conducted in 22 EMS in Vojvodina, with 18 responses received (response rate 81.8%). TXA was available in only 2 (11.1%) services, whereas 16 (88.9%) services reported that TXA had not been procured and was not available for prehospital use. **Conclusion:** There is a significant discrepancy between contemporary clinical evidence and the actual availability of TXA in prehospital practice in Vojvodina. Urgent revision of local protocols and inclusion of TXA in the standard equipment of all emergency medical services are necessary in order to reduce preventable mortality among critically bleeding patients.

Keywords: tranexamic acid, prehospital medicine, trauma, hemorrhage, Vojvodina