

# ACIDE TRANEXAMIQUE EN PRATIQUE

## **Philippe Sitbon**

Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex

## **INTRODUCTION**

L'aprotinine restait il y a quelques années l'antifibrinolytique de référence utilisé dans le cadre de l'épargne sanguine péri-opératoire. La suspicion d'effets secondaires graves, confirmés par l'étude BART [1] a précipité le retrait du marché de cette molécule, ce qui a finalement mis en avant un autre antifibrinolytique jusque-là quelque peu négligé, l'acide tranexamique (ATX). Une autre molécule antifibrinolytique, l'acide aminocaproïque moins puissante que l'ATX et non commercialisée en France, ne sera pas discutée dans ce texte.

L'acide tranexamique est un médicament connu dès la fin des années 1960 pour ses propriétés antifibrinolytiques. Il fut utilisé initialement lors de saignements anormaux (hémorragies méningées, hémorragies digestives, ménorragies, épistaxis ainsi que dans l'hémophilie...). C'est vers la fin des années 70 que les premiers travaux décrivant son utilisation pour diminuer le saignement postopératoire furent publiés notamment dans l'amygdalectomie [2]. Son faible coût et donc, le faible soutien de l'industrie dont il bénéficia, freina son développement comme outil pharmacologique de réduction du saignement péri-opératoire face à l'aprotinine, molécule quant à elle, fortement soutenue par l'industrie. Nous assistons depuis la « disgrâce » de l'aprotinine, à un intérêt nouveau pour l'ATX, un produit qui ne coûte pas cher mais qui peut rapporter gros en termes d'économie de sang.

## **1. MODE D'ACTION DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE**

Une lésion tissulaire (comme la chirurgie) conduit, en même temps que le saignement, à l'activation du facteur tissulaire contenu, notamment dans les cellules endothéliales. Cette activation du facteur tissulaire va déclencher la cascade de la coagulation afin de combler la brèche vasculaire par la formation du caillot sanguin, enchevêtrement de plaquettes et de fibrine. Simultanément, afin de limiter cette réaction de coagulation, se met en route un processus de fibrinolyse qui vise à contenir l'extension du thrombus et à le dégrader. Cette réaction de fibrinolyse se fait par la plasmine, enzyme protéolytique qui va dégrader la trame de fibrine.

L'ATX est un antifibrinolytique de synthèse, analogue de la lysine qui va pouvoir bloquer les récepteurs à la lysine du plasminogène, de la plasmine et de l'activateur tissulaire du plasminogène (10 fois plus que l'acide aminocaproïque). L'ATX inhibe ainsi la formation de plasmine, donc limite la dégradation de la fibrine et ainsi va retarder la fibrinolyse naturelle et donc la dégradation du caillot. Ceci est son principal mode d'action sur la diminution du saignement.

## **2. CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES**

L'ATX se présente sous forme de comprimé (250 et 500 mg) ou de solution injectable (0,5 g/5 ml ou 1 g/10 ml) ; il est commercialisé en France sous 3 appellations : Exacyl®, Frenolyse® et Spotof®. La posologie recommandée est très variable selon les études, allant de 10 à 100 mg.Kg<sup>-1</sup> !

L'ATX n'est que faiblement métabolisé par le foie ; son élimination est essentiellement urinaire. Après administration orale, sa biodisponibilité est de 30 à 50 %. Le volume de distribution est de 9 à 12 l, la demi-vie est de 2 h.

Ses principales contre-indications sont les pathologies thrombo-emboliques artérielles et veineuses (AVC, angor, embolie pulmonaire, maladie thrombo-embolique...) et les antécédents de convulsion. Des précautions sont à prendre en cas d'insuffisance rénale et en cas d'hématurie (risque de formation de thrombus obstructif des voies excrétrices).

L'ATX est éliminé par le rein ; en cas d'insuffisance rénale, il est recommandé de diminuer la posologie (Exemple : pour une créatininémie entre 120 et 250 µg.l<sup>-1</sup>, la posologie recommandée est de 10 mg.kg<sup>-1</sup> deux fois par jour dans l'indication de l'accident hémorragique au lieu de 2 à 4 g par jour dans cette indication selon le Vidal™ ; pour des créatininémies entre 250 et 500 µg.l<sup>-1</sup>, la posologie recommandée est de 10 mg.kg<sup>-1</sup>.24 h<sup>-1</sup> et 10 mg.kg<sup>-1</sup>.48 h<sup>-1</sup> lorsque la créatininémie est > 500 µg.l<sup>-1</sup>).

L'ATX contrairement à l'aprotinine n'entraîne qu'exceptionnellement des réactions allergiques dangereuses, il a même été utilisé pour traiter un choc anaphylactique, cette molécule étant connue pour son rôle inhibiteur du complément [3].

L'ATX peut entraîner des nausées et vomissements ainsi que des épisodes de diarrhée. Ces effets secondaires ne semblent pas très fréquents. Des troubles régressifs de la vision des couleurs ont été rapportés [4].

## **3. DIMINUTION DES PERTES SANGUINES SELON LA CHIRURGIE**

Dans le cadre de l'économie de sang péri-opératoire, l'ATX a été étudié pour l'essentiel en chirurgie cardiaque, en chirurgie hépatique, en chirurgie orthopédique et plus récemment en chirurgie maxillaire.

### **3.1. L'ATX ET DIMINUTION DES PERTES SANGUINES EN CHIRURGIE CARDIAQUE**

Plus de 17 études contrôlées ont montré l'efficacité de l'ATX en chirurgie cardiaque [5]. La méta-analyse de la Cochrane database [5] retrouve une diminution moyenne de 262 ml des pertes sanguines postopératoires, lors de l'utilisation d'ATX. Dans cette méta-analyse trois études répertorient les pertes sanguines totales et retrouvent une économie de sang moyenne de 440 ml par rapport

aux groupes contrôles. Dans cette même analyse, le risque d'être transfusé est diminué avec l'ATX. Par rapport à l'aprotinine, l'ATX semble légèrement moins efficace sur la réduction des pertes sanguines, ce qui ne se traduit ni en termes de transfusion ni en termes de ré-interventions. Ces résultats confirment ceux d'une méta-analyse plus ancienne [6]. Une autre méta-analyse [7] retrouve une efficacité similaire de l'ATX par rapport à l'aprotinine en chirurgie cardiaque ; seul le taux de reprises chirurgicales semble moins important avec l'aprotinine. Certaines publications rétrospectives ne trouvent aucune différence de saignement entre aprotinine et ATX [8]. En l'absence d'étude prospective randomisée comprenant un nombre important de patients, le consensus actuel est que l'acide tranexamique semble presque aussi efficace que l'aprotinine, celle-ci (quand elle est disponible) ne devant être réservée qu'à des situations à risque hémorragique très élevé [9].

### 3.2. ATX ET DIMINUTION DES PERTES SANGUINES EN CHIRURGIE HÉPATIQUE

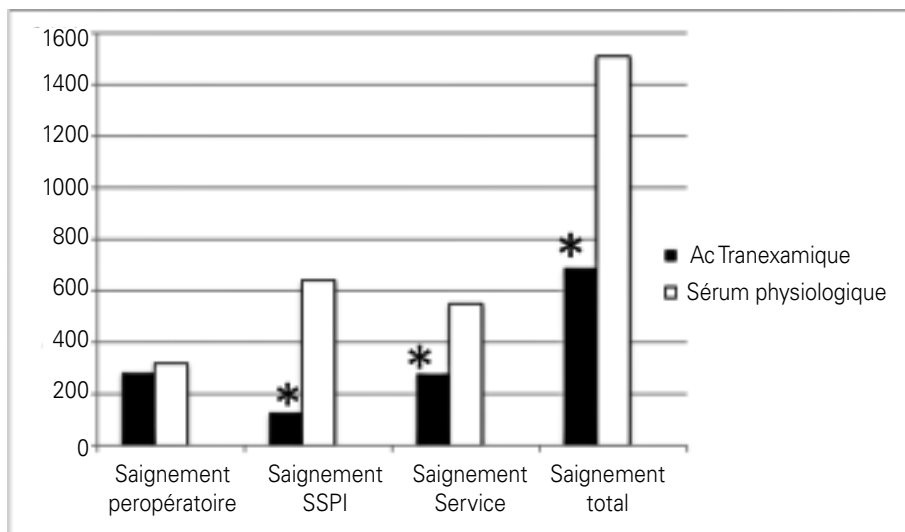
La plupart des travaux sur l'ATX en chirurgie hépatique a été réalisé dans le cadre de la transplantation [5, 10, 11]. Cette chirurgie présente un risque hémorragique élevé en raison de l'insuffisance hépato-cellulaire souvent présente et de l'hypertension portale. La phase d'« anhépathie » est marquée par une libération d'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) ; lors de la phase de « reperfusion », une nouvelle libération de t-PA encore plus intense est produite à partir de l'endothélium du greffon hépatique. Cette libération de t-PA renforce la fibrinolyse et donc les pertes sanguines. L'ATX entraîne une réduction du saignement [5] ainsi qu'une diminution du risque d'exposition à la transfusion. Cet effet semble aussi important que celui de l'aprotinine [12, 13].

Seuls Wu et al [14] ont étudié l'ATX dans le cadre de l'hépatectomie. Cette étude randomisée contre placebo était composée d'un effectif important de patients (108 dans chaque groupe). Ceux-ci recevaient 500 mg d'ATX avant le début de la chirurgie suivis de 250 mg<sup>1.6 h<sup>-1</sup></sup> pendant 3 jours ou un placebo. Les patients du groupe ATX ont présenté des pertes sanguines moins importantes, aucun ne fut transfusé ; la durée de la chirurgie fut plus courte ainsi que la durée d'hospitalisation.

### 3.3. ATX ET DIMINUTION DES PERTES SANGUINES EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE

#### 3.3.1. ATX ET PROTHÈSE DE GENOU (PTG)

Les premières études sur l'ATX en chirurgie orthopédique concernaient la chirurgie pour prothèse de genou (PTG) [15-17]. Dans une étude randomisée sur les PTG, ATX (15 mg.kg<sup>-1</sup> avant le lâchage du garrot puis 10 mg.kg<sup>-1</sup> 3 h et 6 h plus tard) contre placebo, Hiippala et al ont trouvé des pertes sanguines totales de 1 509 ± 653 ml pour l'ATX contre 689 ± 289 ml dans le groupe contrôle. On peut noter qu'il n'y avait pas de différence pour le saignement peropératoire, cette différence se constatait pour le saignement en SSPI et dans le service (Figure 1).



**Figure 1 :** Acide tranexamique vs NaCl, chirurgie pour PTG. Evolution des pertes sanguines (ml) en peropératoire, en SSPI et dans le service ■ = ATX, □ = NaCl, \*  $p < 0,05$ . [17]

Plusieurs études confirment une diminution du saignement, essentiellement postopératoire, dans la chirurgie pour PTG. L'efficacité serait liée à l'action de l'ATX sur l'augmentation de l'activité anti-fibrinolytique engendrée par le garrot pneumatique [18]. Une méta-analyse de Cid et al sur l'efficacité de l'ATX dans la chirurgie pour PTG retrouve non seulement une diminution des pertes sanguines mais également une diminution de la transfusion [19]. Ceci est confirmé par une étude d'Alvarez et al qui a étudié les effets de l'ATX contre placebo chez des patients opérés d'une PTG, qui bénéficiaient d'un programme d'autotransfusion [20]. Les auteurs retrouvaient pour le groupe ATX, une réduction de la transfusion autologue mais aussi homologue (Tableau 1).

**Tableau 1**

ATX vs NaCl, chirurgie pour PTG avec programme d'autotransfusion. Données postopératoires exprimées en moyennes  $\pm$  SD d'après Alvarez et al [20]

	Acide Tranexamique (n= 46)	Contrôle (n=49)	p
Volume de cristalloïdes (ml)	902 (5337)	931 (411)	0,71
Colloïdes (ml)	77 (183)	364 (483)	< 0,0001
Volume dans le drain (ml)			
0 – 6 h	159 (110)	534 (351)	< 0,0001
> 6 h jusqu'à J4	132 (151)	132 (150)	0,98
Total	170 (109)	551 (352)	< 0,001
Transfusion			
Unités de Cell Saver	2 (4)	36 (73)	< 0,0001
Unités de sang autologue	0	3	
Unités de sang homologue	1	8	

Une autre méta-analyse confirme ces données et conclue à une forte efficacité de l'ATX dans la PTG [21]. Au total la PTG est l'intervention ou l'ATX

semble avoir la meilleure efficacité documentée en chirurgie orthopédique. Son utilisation y est recommandée avec un niveau de preuve important, en dehors des contre-indications habituelles.

### 3.3.2. ATX ET PROTHÈSE TOTALE DE HANCHE (PTH)

Par rapport à la chirurgie pour PTG, moins d'études se sont intéressées à l'intérêt de l'acide tranexamique dans la chirurgie pour PTH [22-25]. Ces études incluent de faibles collectifs de patients, avec des résultats divergents sur la diminution du saignement, mais toutes constatent une diminution de la probabilité d'être transfusé chez les patients recevant de l'ATX. Le faible nombre de patients pour chaque étude renforce l'intérêt pour la méta-analyse de Zufferey [21]. Cette étude conclut à un effet bénéfique sur la diminution du saignement de l'ATX dans la chirurgie pour PTH mais plus modeste que dans la PTG (avec un odds ratio de 0,29 (0,17 - 0,52) pour la PTH et un odds ratio de 0,11 (0,06 - 0,18) dans la PTG).

### 3.3.2. ATX ET RACHIS

Pour la chirurgie des scolioses [26-28] ou pour la chirurgie du rachis en général [29], l'ATX a montré une efficacité sur la diminution du saignement et du recours à la transfusion.

Au total l'ATX semble efficace dans la chirurgie orthopédique prothétique et dans la chirurgie du rachis hémorragique.

## 3.4. ATX ET DIMINUTION DES PERTES SANGUINES EN CHIRURGIE MAXILLAIRE

Une seule étude [30] montre l'efficacité de l'ATX vs placebo dans ce type de chirurgie sur le saignement péri-opératoire ( $878.6 \pm 577,7$  ml vs  $1,257.2 \pm 817,8$  ml), sans entraîner de différence significative sur le recours à la transfusion.

## 4. Y A-T-IL UNE PLACE POUR L'ATX POUR LES HÉMORRAGIES D'ORIGINE TRAUMATOLOGIQUE ?

Actuellement aucune étude ne confirme l'intérêt de l'utilisation prophylactique de l'ATX pour la prise en charge des traumatisés.

## 5. L'ATX AUGMENTE-T-IL LE RISQUE THROMBOTIQUE ?

L'utilisation d'un médicament antifibrinolytique justifie cette question. Ceci est d'autant plus d'actualité après les résultats de l'étude BART qui a confirmé une augmentation de la mortalité et notamment des infarctus du myocarde chez les patients qui avaient reçu de l'aprotinine [1]. On sait d'autre part que la chirurgie orthopédique prothétique et carcinologique est une chirurgie à risque élevé d'événement thrombo-embolique. Mais quand on recherche un événement rare comme la thrombose, avec des études comportant de faibles collectifs de patients, on est confronté au manque de puissance des études ; c'est le cas pour les études sur l'ATX. On ne peut trouver une réponse que dans les méta-analyses. Celle de Zufferey [21] en orthopédie, ne constate pas d'augmentation du risque d'événement thrombo-embolique (Tableau II). Il en est de même pour celle de la Cochrane [5], toutes chirurgies confondues. Ni l'étude BART [1], ni la méta-analyse de Brown [7], toutes deux en chirurgie cardiaque, ne retrouvent

une augmentation des accidents vasculaires ou des infarctus du myocarde lors de l'utilisation de l'ATX. En attendant des études comprenant des effectifs plus importants de patients, à ce jour, il n'a pas été montré une augmentation du risque thromboembolique lors de l'utilisation de l'ATX.

**Tableau II**

Pertes sanguines et % de transfusion avec ATX en peropératoire ou avec ATX en peropératoire + la nuit postopératoire d'après Bellamy et al [36].

	2007	2008	P
Acide tranexamique	Peropératoire	Peropératoire et nuit postopératoire	
Patients (n)	73	116	
Chirurgie (n)	PTH : 41 PTG : 14 Reprise de prothèse : 18	PTH : 58 PTG : 37 Reprise de prothèse : 18	
Pertes sanguines calculées (ml)	moyenne 1953 ± 32 PTH : 1875 ± 120 PTG 1723 ± 220 Reprise : 2310 ± 196	Moyenne : 982 ± 75 923 ± 91 1098 ± 137 Reprise : 1791 ± 216	P = 0,01 P = 0,01 P = 0,01 P = 0,01
Transfusion autologue ou homologue (%)	Moyenne : 55 PTH : 44 PTG : 83 Reprise : 83	Moyenne : 29,3 PTH : 22,4 PTG : 29,7 Reprise : 77,7	P < 0,001 P < 0,01 P < 0,01 P < 0,01

## 6. QUELLES DOSES ET QUELLES VOIES D'ADMINISTRATION DOIT-ON UTILISER ?

Le débat sur la dose optimale d'ATX ainsi que sur la durée optimale de traitement avec l'ATX est loin d'être clos. Des bolus de 10 à 100 mg.kg<sup>-1</sup> suivis ou non de bolus toutes les 3 à 4 h ou de perfusion continues de 1 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> sont utilisés dans les études. La durée d'utilisation varie d'une seule injection en début d'intervention, à la couverture de la période peropératoire seule ou à une administration pendant 24 ou 48 h. Il est difficile d'en tirer des conclusions, la plupart des études comparant un mode d'administration de l'ATX à un placebo ou à l'aprotinine. On ne connaît pas très bien la concentration plasmatique minimale suffisante et on ne sait pas quel est le danger de concentrations élevées. La prudence est recommandée chez l'insuffisant rénal chez qui l'ATX peut s'accumuler [31]. Horrow et al [32] ont comparé plusieurs doses d'ATX. Ils retrouvent un effet significatif sur le saignement avec un bolus de 10 mg.kg<sup>-1</sup> suivi d'une perfusion continue de 1 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> sans qu'une posologie plus élevée ne soit plus bénéfique. Dowd et al [33] dans une étude en chirurgie cardiaque proposent une dose minimale de 12,5 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> en 30 minutes suivie d'une perfusion continue de 6,5 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> durant la durée de la chirurgie. Zufferey [20] dans sa méta-analyse en chirurgie orthopédique retrouve de façon significative une plus grande efficacité sur le saignement lorsque les études utilisent plus qu'un simple bolus (soit plusieurs bolus, soit un bolus suivi d'une perfusion continue) et lorsqu'on utilise une dose totale supérieure à 30 mg.kg<sup>-1</sup>.

Il ressort de toutes ces études qu'il y aurait un bénéfice à administrer l'ATX au moins durant toute la durée de la chirurgie. Plusieurs études sans niveau de preuve élevé, suggèrent de l'utiliser en postopératoire pendant 12 à 24 h. On constate en effet que la fibrinolyse est activée notamment en chirurgie

orthopédique entre 12 et 24 h après l'intervention, ce qui est en faveur de ce type d'administration [34, 35].

Une étude récente de l'équipe d'anesthésie de l'hôpital Cochin, non publiée mais présentée sous forme d'abstract [36] a comparé de façon rétrospective deux modes d'administration de l'ATX en chirurgie orthopédique. Ils ont comparé les pertes sanguines chez les patients recevant l'ATX en peropératoire (1 g en 15 minutes toutes les heures jusqu'à la fin de l'intervention) et pendant la première nuit de l'hospitalisation (1 g.4 h<sup>-1</sup>) (= protocole 2008) à une série de patients avec les mêmes caractéristiques mais où l'ATX n'était utilisé qu'en peropératoire (= protocole 2007). Les résultats sont spectaculaires : les patients recevant de l'ATX avec le nouveau protocole en per et postopératoire présentaient des pertes sanguines beaucoup moins importantes qu'en 2007 où l'ATX n'était administré qu'en peropératoire (Tableau II). Toutefois, s'agissant d'une étude rétrospective, ces résultats sont à prendre avec réserve.

L'acide tranexamique existe aussi en comprimés ; Zohar et al ont montré que le traitement IV + per os en postopératoire était aussi efficace qu'en IV en per et en postopératoire [37].

## 7. COÛT DU TRAITEMENT

Le coût engendré par l'ATX est très modeste en regard de l'économie de sang potentielle. L'ATX en ampoule de 500 mg coûte 0,39 €, le comprimé de 500 mg coûte environ 0,2 €.

## CONCLUSION

L'ATX a largement démontré son efficacité comme moyen pharmacologique d'épargne sanguine péri-opératoire. Il est particulièrement indiqué en chirurgie cardiaque, en chirurgie orthopédique hémorragique avec une grande efficacité pour la PTG. Son faible coût et le peu d'effets secondaires connus devraient justifier une plus large utilisation. D'autres études avec des collectifs de patients plus importants devraient mieux définir les doses et la durée d'utilisation en postopératoire.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Frenes S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussières JS, Cote D, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:2319-31
- [2] Verstraete M, Tyberghein J, De Greef Y, Daems L, Van Hoof A. Double-blind trials with ethamsylate, batroxobin or tranexamic acid on blood loss after adenotonsillectomy. *Acta Clin Belg* 1977;32:136-41
- [3] Hoste S, Van Aken H, Stevens E. Tranexamic acid in the treatment of anaphylactic shock. *Acta Anaesthesiol Belg* 1991;42:113-6
- [4] Cravens GT, Brown MJ, Brown DR, Wass CT. Antifibrinolytic therapy use to mitigate blood loss during staged complex major spine surgery: Postoperative visual color changes after tranexamic acid administration. *Anesthesiology* 2006;105:1274-6
- [5] Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, Laupacis A, Fergusson D. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001886

- [6] Carless PA, Moxey AJ, Stokes BJ, Henry DA. Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusion in cardiac surgery? A meta-analysis of randomized head-to-head trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:19
- [7] Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 2007;115:2801-13
- [8] Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A, Wijeyesundera DN, Fedorko L, Yau TM. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion* 2006;46:327-38
- [9] Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:73-92
- [10] Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, Arellano R, Greig PD, Nierenberg H, Roger SL, Glynn MF. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1996;85:1043-8; discussion 30A-31A
- [11] Dalmau A, Sabate A, Acosta F, Garcia-Huete L, Koo M, Sansano T, Rafecas A, Figueras J, Jaurrieta E, Parrilla P. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg* 2000;91:29-34
- [12] Dalmau A, Sabate A, Koo M, Bartolome C, Rafecas A, Figueras J, Jaurrieta E. The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: a comparative study. *Liver Transpl* 2004;10:279-84
- [13] Ickx BE, van der Linden PJ, Melot C, Wijns W, de Pauw L, Vandestadt J, Hut F, Pradier O. Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and red blood cell transfusion requirements during the late stages of liver transplantation. *Transfusion* 2006;46:595-605
- [14] Wu CC, Ho WM, Cheng SB, Yeh DC, Wen MC, Liu TJ, P'Eng F K. Perioperative parenteral tranexamic acid in liver tumor resection: a prospective randomized trial toward a "blood transfusion"-free hepatectomy. *Ann Surg* 2006;243:173-80
- [15] Hiiippala S, Strid L, Wennerstrand M, Arvela V, Mantyla S, Ylinen J, Niemela H. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1995;74:534-7
- [16] Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:434-40
- [17] Hiiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, Arvela JV, Niemela HM, Mantyla SK, Kuisma RP, Ylinen JE. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997;84:839-44
- [18] Klenerman L, Chakrabarti R, Mackie I, Brozovic M, Stirling Y. Changes in haemostatic system after application of a tourniquet. *Lancet* 1977;1:970-2
- [19] Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2005;45:1302-7
- [20] Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, Vela E, Puig L, Escolano F. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. *Transfusion* 2008;48:519-25
- [21] Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, Samama CM, Molliex S. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 2006;105:1034-46
- [22] Benoni G, Fredin H, Knebel R, Nilsson P. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations. *Acta Orthop Scand* 2001;72:442-8
- [23] Husted H, Blond L, Sonne-Holm S, Holm G, Jacobsen TW, Gebuhr P. Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusions in primary total hip arthroplasty: a prospective randomized double-blind study in 40 patients. *Acta Orthop Scand* 2003;74:665-9
- [24] Lemay E, Guay J, Cote C, Roy A. Tranexamic acid reduces the need for allogeneic red blood cell transfusions in patients undergoing total hip replacement. *Can J Anaesth* 2004;51:31-7
- [25] Johansson T, Pettersson LG, Lisander B. Tranexamic acid in total hip arthroplasty saves blood and money: a randomized, double-blind study in 100 patients. *Acta Orthop* 2005;76:314-9

- [26] Neilipovitz DT, Murto K, Hall L, Barrowman NJ, Splinter WM. A randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2001;93:82-7
- [27] Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM, Bacsik J, Sullivan LJ, Shapiro F. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. *Anesthesiology* 2005;102:727-32
- [28] Tzortzopoulou A, Cepeda MS, Schumann R, Carr DB. Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD006883
- [29] Gill JB, Chin Y, Levin A, Feng D. The use of antifibrinolytic agents in spine surgery. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:2399-407
- [30] Choi WS, Irwin MG, Samman N. The effect of tranexamic acid on blood loss during orthognathic surgery: a randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:125-33
- [31] Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, Dong Y, Sujirattanawimol N, Oliver WC, Jr., Sarpal RS, Oyen LJ, Ereth MH. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001;92:1131-6
- [32] Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995;82:383-92
- [33] Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, Butterworth J. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002;97:390-9
- [34] Dahl OE, Aspelin T, Lyberg T. The role of bone traumatization in the initiation of proximal deep vein thrombosis during cemented hip replacement surgery in pigs. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6:709-17
- [35] Wilson D, Cooke EA, McNally MA, Wilson HK, Yeates A, Mollan RA. Changes in coagulability as measured by thrombelastography following surgery for proximal femoral fracture. *Injury* 2001;32:765-70
- [36] Bellamy L, Rosencher N, Chabbouh T, Arnaout L, Ozier Y. Use of two different regimens of tranexamic acid in major orthopedic surgery *ASA* 2008; A1151
- [37] Zohar E, Ellis M, Ifrach N, Stern A, Sapir O, Fredman B. The postoperative blood-sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement. *Anesth Analg* 2004;99:1679-83