

Traumatem indukovaná koagulopatie – patofyziologie, diagnostika a léčba

Škola J.¹⁻⁴, Černý V.⁵⁻⁸

¹Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

²Oddělení urgentního příjmu, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

³Katedra biomedicínské techniky, Fakulta biomedicínského inženýrství, České vysoké učení technické v Praze, Kladno

⁴Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové

⁵Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

⁶Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Praha

⁷Dept. of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

⁸Technická univerzita v Liberci

Článek formou přehledu shrnuje soudobý pohled na základní principy patofyziologie, diagnostiky a léčby traumatem indukované koagulopatie u pacientů se závažným úrazem.

Klíčová slova: trauma, koagulopatie, fibrinogen.

Trauma-induced coagulopathy – pathophysiology, diagnostics and treatment

This narrative review article summarizes the contemporary view on the basic principles of pathophysiology, diagnosis and treatment of trauma-induced coagulopathy in patients with severe trauma.

Key words: trauma, coagulopathy, fibrinogen.

Úvod

Úrazy představují globálně významnou příčinu morbidit i mortality populace. V České republice a Evropské unii se v roce 2020 úrazy podílely na úmrtnosti z 2,9 % resp. 3,0 %. Podíl úrazů na úmrtí v populaci 15–44 let byl přitom několikanásobně vyšší (19,0 % resp. 16,9 %). Nejčastějším důvodem úmrtí na úraz je traumatické poranění mozku a nekontrolované krvácení [1–3].

Traumatem indukovaná koagulopatie (Trauma-Induced Coagulopathy, TIC) je komplexní porucha krevní srážlivosti zahrnující řadu patofyziologických mechanismů. TIC je přítomná u 25 % pacientů se závažným úrazem a je spojena s 35–50% mortalitou [4]. Pacienti s TIC vykazují více dnů hospitalizace a umělé plicní ventilace (UPV), častěji vyžadují masivní transfuzi a trpí častějším výskytem syndromu multiorgánové dysfunkce [5]. Včasná diagnóza a terapie TIC zlepšuje výsledek léčby [6]. Aktuální stav odborného poznání problematiky TIC nebyl v posledních letech v českém odborném tisku zpracován.

Metody

V databázi Pubmed jsme provedli vyhledání slovních spojení *trauma-induced coagulopathy* a *acute coagulopathy of trauma*. Výsledky hledání byly limitovány na humánní studie publikované v anglickém jazyce v časovém rozmezí mezi lednem 2003 a červnem 2023. Po odstranění duplikátů jsme získali 235 zdrojových prací. Po vyhodnocení abstraktů jsme pro další práci využili 41 z nich.

Patofyziologie

Primární funkcí hemostatického systému je zástava krvácení v místě poranění cévních stěn prostřednictvím vzniku krevní sraženiny složené z krevních destiček a fibrinu. Tento proces vyžaduje rychlou aktivaci a současně omezení na místo poranění. Bez této lokalizace vede povšechná aktivace krevního srážení k tvorbě (mikro)trombů a následnému ischemickému poškození orgánů. Při souběžném vyčerpání koagulačních faktorů a krevních destiček vyústí rovněž ve zvýšenou krvácivost.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Josef Škola, EDIC, josef.skola@gmail.com

Článek přijat redakcí: 20. 9. 2023; Článek přijat k tisku: 24. 10. 2023

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2023;34(4):157-164

Hemostázu lze schematicky rozdělit do čtyř základních funkcí: vazokonstrikci, vznik krevní sraženiny na místě poškození cévní stěny, zabránění šíření koagula mimo místo poranění a rozpuštění vytvořené krevní sraženiny (fibrinolýza). Teorie buňkami mediované hemostázy předpokládá, že klíčovou roli při regulaci krevního srážení hrají buněčné elementy, zejména krevní destičky a buňky cévního endotelu. Tvorba sraženiny v tomto modelu probíhá ve třech vzájemně se překrývajících fázích: iniciaci, amplifikaci a propagaci [7]. Detailní popis fyziologie koagulace přesahuje rámec tohoto článku.

Traumatem indukovaná koagulopatie je komplexní porucha zahrnující dva etiologické okruhy příčin. První je vlastní porucha krevní srážlivosti vyvolaná narušením cévní stěny, krevní ztrátou, poškozením endotelu v důsledku aktivace sympatiku a případně dalšími konsekvencemi úrazu (hypotermie). Druhá část příčin souvisí s individuálními faktory na straně pacienta (např. léčba antikoagulancii, věk) a léčebnými intervencemi (hemodiluce, hypotermie) [8]. Efekt TIC na hemostázu je typicky charakterizován snížením koagulace v časných hodinách po úrazu (časná TIC), který následně po dosažení kontroly zdroje krvácení přechází do fáze hyperkoagulace s rizikem vzniku tromboembolické nemoci a/nebo mikrotrombózy s následným orgánovým selháním (pozdní TIC) [4, 9–11].

Poškození tkání

Úraz a následné narušení integrity stěny cévního řečiště vede ke kontaktu krve s buňkami exprimujícími tkáňový faktor (TF) a spouští fázi iniciace krevního srážení. Malé množství takto vzniklého trombinu dále proteolyticky aktivuje koagulační faktory V, VIII a XI. Tím je tvorba trombinu dále amplifikována a propagována. Popsaný proces může být narušen dilucí podanými infuzními roztoky, rychlou konzumpcí koagulačních faktorů v časně fázi rozvoje TIC, nebo acidózou či hypotermií, které obě snižují aktivitu proteinů koagulační kaskády [4, 12, 13].

Poškození tkání způsobené mechanickým účinkem absorbované energie způsobuje rychlé uvolnění látek ze skupiny *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) a mikročástic. Ty aktivují koagulaci i mimo oblast vlastního poranění a akcelerují spontánní tvorbu trombinu s následující konverzí fibrinogenu na fibrin v krevním řečišti. Dochází k neefektivní spotřebě koagulačních faktorů a rozvoji konzumpční koagulopatie [4]. DAMPs dále negativně ovlivňují funkci krevních destiček [14]. Dopad poškození tkání na koagulaci se může lišit v závislosti na jejich specifickém složení. Například traumatické poškození mozku (*Traumatic Brain Injury*, TBI) vede k uvolnění velkého množství prokoagulačně působících mozkových fosfolipidů a mikročástic mozkové tkáně. Plíce, slinivka břišní a orgány močopohlavního systému zase obsahují velké množství tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) [4, 15].

Endotel cév

Endotelová výstelka krevních cév za normálních okolností brání aktivaci koagulace na nepoškozených částech cévního řečiště. Vysoké koncentrace endogenního adrenalinu v plazmě spojené s aktivací sympatoadrenálního systému v důsledku bolesti či traumatického šoku narušují endotel a pozitivně koreluje s hladinou markerů jeho poškození (solubilní trombomodulin, syndecan-1). Uvolnění heparinu podobných látek (heparan-sulfát) z povrchu endotelu může vést k tzv. autohepa-

rinizaci pacienta a souvisejícímu defektu krevní srážlivosti. Poškození endotelu s následnou alterací hemokoagulace mediované vysokou hladinou katecholaminů je společné pro TIC i další nozologické jednotky – *Post-Cardiac Arrest Syndrom* (PCAS), sepsi a infarkt myokardu. Pro tento společný patofyziologický mechanismus byl navržen název *SHock-INDuced Endotheliopathy* (SHINE) [16]. Narušení endoteliálního glykokalyxu a integrity mitochondrií spolu s aktivací sympatiku vedoucí k narušení činnosti srdce a cév (CNS-kardiovaskulární uncoupling) je klíčovou komponentou recentně publikované hypotézy SHOT (*System Hypothesis Of Trauma*) [17].

Protein C

Trombin unikající z místa poranění nebo vznikající v rámci povšechné aktivace koagulace vede ke vzniku komplexů trombin–trombomodulin na povrchu endoteliálních buněk. Ty v dalším kroku konvertují protein C na aktivovaný protein C (APC). Z plejády účinků APC jsou v časně fázi traumatu zásadní jeho antikoagulační účinky spojené s inaktivací FVa a FVIIIa působící na aktivitu trombinu jako negativní zpětná vazba. APC dále snižuje aktivitu aktivátoru inhibitoru plazminogenu 1 (*plasminogen activator inhibitor* – 1, PAI-1). Snižená aktivita PAI-1 facilituje fibrinolýzu, neboť poměr antifibrinolytického PAI-1 a profibrinolytického tPA je vychýlen ve prospěch tPA. Poměr PAI-1 a tPA je profibrinolytickým směrem ovlivněn i uvolněním tPA z Weibel-Paladeho granulí buněk endotelu cév v důsledku aktivace sympatoadrenálního systému [4, 12]. Vysoké koncentrace APC při příjmu pacienta s jeho následnou přetrvávající deplecí jsou spojeny s vyšším rizikem akutního poškození plic, nozokomiální pneumonie, multiorgánového selhání a úmrtí [18, 19].

Krevní destičky

Porucha funkce krevních destiček se vyskytuje až u poloviny pacientů se závažným úrazem. Přestože pacienti s TIC nemusí mít v časně fázi trombocytopenii, funkce trombocytů je snižena v důsledku „vyčerpání trombocytů“ následkem jejich stimulace uvolněným tkáňovým faktorem, destičky aktivujícím faktorem (platelet activating factor, PAF) a vonWillebrandovým faktorem (vWF). Takto aktivované trombocyty sice cirkulují v krevním oběhu, ale jejich schopnost se účinně zapojit do primární hemostázy je omezena [14].

Fibrinolýza

Traumatem indukovaná koagulopatie je ve své podstatě charakterizována poruchou tvorby krevního koagula a dysfunkcí systému fibrinolýzy v obou směrech (hyper i hypofibrinolýza). Časně období po úrazu je typické hyperfibrinolýzou charakterizovanou posunem poměru tPA/PAI-1 ve prospěch tPA [4, 12, 20]. U většiny pacientů je v řádu jednotek hodin fibrinolýza ukončena vzestupem PAI-1, který zpravidla vyústí v zastavení fibrinolýzy (*fibrinolysis shutdown*) během 12 hodin. Pacienti, u kterých dochází k zástavě fibrinolytických dějů do jedné hodiny po úrazu, mají zvýšené riziko úmrtí a vyšší výskyt syndromu multiorgánové dysfunkce [10].

Ostatní faktory přispívající k TIC

Přispívajícími faktory poruchy koagulace jsou hypotermie, acidóza, hypokalcemie, anémie a diluce. K nařazení koagulačních faktorů dochází

primárně autodilucí, kdy je při narušení Starlingovy rovnováhy intravaskulárně přesouvána intersticiální tekutina, sekundárně pak při objemové terapii [4]. Snížení tělesné teploty na 33 °C snižuje prostřednictvím útlumu enzymatických dějů v organismu aktivitu koagulačních faktorů na jednu třetinu. Další snížení je spojené s poklesem pH a rozvojem acidózy [21, 22]. Ionty Ca^{2+} jsou kofaktory řady reakcí v koagulační kaskádě. Hypokalcemie může být výsledkem krevních transfuzí obsahujících citrát, snížené eliminace takto podaného citrátu hypoperfundovanými játry, stejně jako acidemie při traumatickém šoku [23]. Pro potřebu klinické praxe je potřebné zdůraznit, že efekt hypokalcemie a hypotermie není detekován standardními koagulačními testy, které se provádějí při 37 °C a po rekalcifikaci vzorku krve odebraného typicky do zkumavky s citrátem sodným. Koagulační porucha na podkladě hypokalcemie tak může být snadno přehlédnuta.

Fibrinogen

Fibrinogen je prvním koagulačním faktorem, jehož hladina během krvácení klesá na úroveň negativně ovlivňující hemostázu [24]. Fibrinogen je, podobně jako fibrin, substrátem fibrinolytického systému. Na své molekule obsahuje vazebná místa pro tPA, plazminogen a plní roli kofaktoru tPA indukované aktivace plazminogenu na plazmin. Plazmin následně degraduje fibrinogen i fibrin. Rychlost degradace fibrinu je v porovnání s fibrinogenem nižší díky stabilizaci fibrinu kovalentními vazbami zprostředkovanými koagulačním faktorem XIII. Ten dále do fibrinové sítě váže α_2 -antiplazmin snižující aktivitu plazminu.

Z uvedeného vyplývá, že na vzniku hypofibrinogenemie během TIC se mohou podílet čtyři hlavní mechanismy:

- diluce intersticiální tekutinou (auto-diluce);
- diluce podanými náhradními roztoky;
- konzumpce trombinem při vzniku koagula;
- degradace plazminem vzniklým v rámci masivního uvolnění tPA z endotelu.

Reálný podíl jednotlivých příčin není znám. Lze předpokládat, že u jednotlivých pacientů se bude lišit i v závislosti na způsobu léčby (permissivní hypotenze, množství podaných náhradních roztoků a jejich složení, transfuze nebo substituce koagulačních faktorů v přednemocniční péči, čas do dosažení kontroly zdroje krvácení apod.). Komplexní model TIC shrnuje obrázek 1.

Podobnost s jinými koagulopatiemi

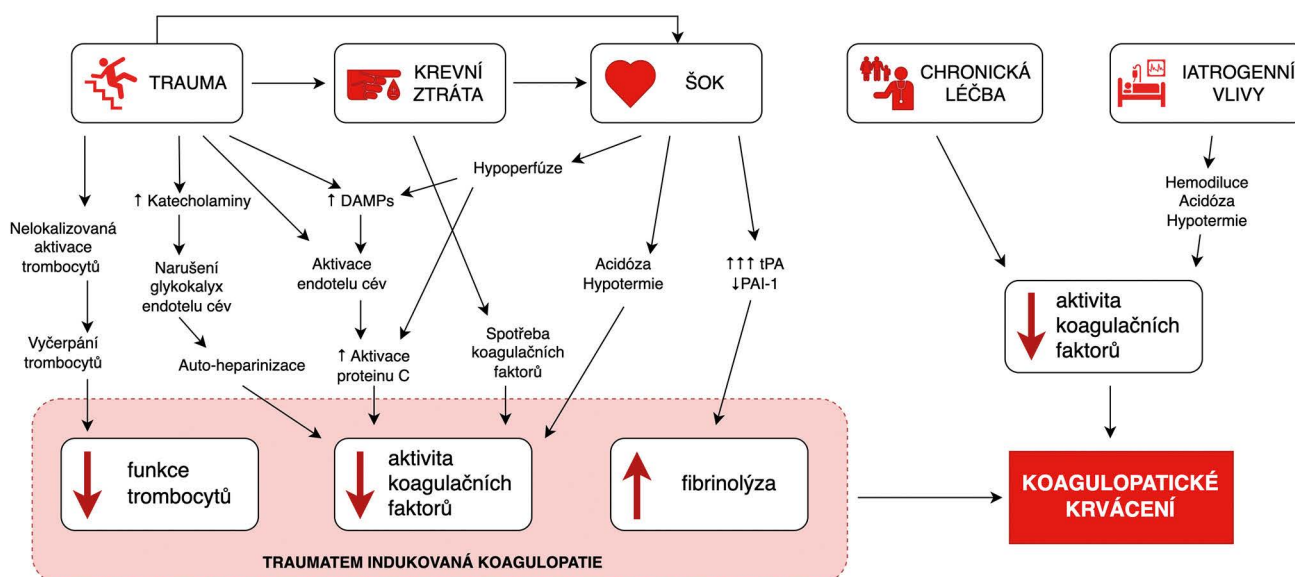
Traumatem indukovaná koagulopatie má odlišnou patofyziologii od koagulopatie vzniklé během masivní krvácení v peripartálním období, kde dále záleží i na vyvolávající příčině krvácení. Poranění porodních cest a děložní atonie vedou ke vzniku poruchy srážlivosti až v důsledku hemodiluce. Abrupce placenty oproti tomu vede k rychlé konzumpční koagulopatii a embolie plodové vody je potentním spouštěčem disseminované intravaskulární koagulace [26, 27].

Diagnostika

Diagnóza TIC byla původně popsána na základě hodnocení protrombinového času (PT), aktivovaného parciálního protrombinového času (aPTT), resp. trombinového času (TT) [28]. Poměr protrombinového času (PT_r) > 1,2 je považován diagnostický pro TIC, hodnoty > 1,5 značí závažnou poruchu koagulace [6]. Je nutné uvážit ostatní možné příčiny prodloužení PT_r, zejména užívání warfarinu nebo dabigatranu. PT_r nedává hlubší vhled do fenotypu koagulopatie, a tedy nad rámec screeningu nepřináší další informace. Jeho výhodou je, že může být jednoduše a rychle stanoven point-of-care (POC) vyšetřením, a to i v přednemocniční péči.

Protože patofyziologie TIC je komplexní a klinický fenotyp koagulační poruchy se může lišit mezi jednotlivými pacienty i v rámci jednoho pacienta v čase, neexistuje žádný univerzální test rozlišující pacienty s a bez koagulopatie, resp. charakterizující její typ a příspěvek jednotlivých mechanismů. Aktuální guidelines doporučují, aby monitorace a podpora koagulace byly zahájeny okamžitě při příjmu

Obr. 1. Schematický přehled patofyziologických mechanismů koagulopatického krvácení u pacientů se závažným úrazem. Volně dle ref. [25]



do nemocnice [6]. Z praktického pohledu jsou hodnotná zejména taková vyšetření, která poskytují výsledek, na jehož základě je možné (ne)provést konkrétní intervenci (tzv. *actionable result*), přičemž doba získání výsledku je co nejkratší. Laboratorní testy je možné provést konvenční metodou v centrální laboratoři nebo jako point-of-care vyšetření. V této oblasti hraje klíčovou roli metoda rotační tromboelastometrie (ROTEM) [29, 30]. Studie ITACTIC neprokázala rozdíl v mortalitě, resp. potřebě masivní transfuze mezi skupinami pacientů jejichž léčba byla vedena konvenčními koagulačními versus viskoelastickými testy [29]. POC metody vyšetření krevní srážlivosti byly recentně extenzivně shrnuty v práci Zatloukala et al. [31].

Fibrinogen a trombin

Hypofibrinogenemie může být kvantifikována laboratorním vyšetřením Claussovou metodou hodnotící koncentraci funkčního fibrinogenu. Výhodou metody je stanovení frakce fibrinogenu, která je k dispozici pro hemokoagulaci. Normální hodnota je v poměrně širokém rozmezí 1,8–4,2 g.l⁻¹. Hodnoty < 1,5 g.l⁻¹ představují v přítomnosti závažného krvácení indikaci pro substituční léčbu. Test FIBTEM v parametrech A5, A10 a MCF koreluje s koncentrací fibrinogenu v plazmě [32, 33]. Hodnoty pevnosti koagula v páté, resp. desáté minutě po detekovaném začátku jeho tvorby v testu (A5/A10) FIBTEM < 8–12 mm mohou být považovány za trigger pro substituci fibrinogenu [32, 33]. Riziko přítomnosti hypofibrinogenemie lze též posoudit pomocí vybraných skórovacích systémů nebo šokového indexu [34–36].

Rychlost, resp. adekvátnost, tvorby trombinu lze posoudit pomocí parametru clotting time (CT) v testu EXTEM [31]. V hodnocení je nutné uvážit i možnou přítomnost hypofibrinogenemie, protože dynamiku vzniku koagula ovlivňuje i koncentrace fibrinogenu. Prodloužení CT za podmínky adekvátní hladiny funkčního fibrinogenu je indikací k podání koncentráту protrombinového komplexu [6, 37].

Hodnocení fibrinolýzy

Fibrinolýza, resp. její aktuální rozsah, je v průběhu dynamicky se vyvíjející TIC obtížně hodnotitelná s pomocí standardních koagulačních testů. Degradací produkty fibrinogenu/fibrinu mají různé dlouhý plazmatický poločas (2,8–13,3 hodiny) s nejdelší hodnotou pro rutinně dostupné D-dimery (8 resp. 13,3 hodiny) [38, 39]. Aktuální hladina D-dimerů tedy odráží rozsah proběhnuvší fibrinolýzy v uplynulých cca 24–36 hodinách. Stanovení D-dimerů k posouzení má tedy význam spíše při příjmu pacienta do nemocnice. V praxi ho lze též nahradit vyšetřením ROTEM. Parametry LI30 a LI60 hodnotí procento zbývajících pevnosti koagula v porovnání s EXTEM MCF po 30 a 60 minutách od jejího dosažení. Zvýšená fibrinolýza (LI30 < 97 %) je spojena s vyšší mortalitou [40, 41]. Absence fibrinolýzy (fibrinolysis shutdown) s nálezem LI30 = 100 % je na druhou stranu asociována se zvýšenou mortalitou rovněž [11, 41]. Tuto skutečnost je třeba mít na paměti v případě indikace antifibrinolytické léčby za horizontem časného podání do 3 hodin po úrazu.

Krevní destičky

Standardní stanovení počtu krevních destiček vyšetřením krevního obrazu může odhalit trombocytopenii. ROTEM neobsahuje test ur-

čený pro zhodnocení funkce krevních destiček (jako je např. FIBTEM pro fibrinogen). K posouzení podílu trombocytů na výsledné poruše koagulace lze využít porovnání hodnot EXTEM a FIBTEM A10. Zatímco EXTEM hodnotí pevnost koagula zprostředkovanou interakcí trombocytů a fibrinogenu, FIBTEM obsahuje blokátor funkce destiček a je závislý primárně na koncentraci fibrinogenu. Odečtením hodnoty EXTEM - FIBTEM lze získat představu o podílu trombocytů na aktuálním stavu koagulace. EXTEM A10 < 45 mm při FIBTEM A10 ≥ 10 mm lze považovat za indikaci podání trombocytů [42]. Standardní testy ROTEM nejsou ovlivněny funkcí trombocytů, pouze jejich počtem. Normální pevnost koagula, případně normální rozdíl EXTEM - FIBTEM nevylučují přítomnost antiagregancí [43]. V případě podezření na poruchu funkce destiček je nutné provést vyšetření jejich funkce. K uvedenému účelu lze využít i POC agregometrie [31].

Ostatní faktory ovlivňující hemostázu

Nad rámec cílené diagnostiky koagulačních poruch je nezbytné monitorovat i další parametry systémové homeostázy, které významně ovlivňují funkci koagulačního systému organismu. Acidemie a tělesná teplota mají vliv na aktivitu enzymů koagulační kaskády. Koncentrace ionizovaného kalcia přímo ovlivňuje polymerizaci fibrinu a funkci krevních destiček, stejně jako kontraktilitu myokardu a periferní vaskulární rezistenci. Cílová hodnota Ca²⁺ je 1,1 mmol.l⁻¹.

Antikoagulancia a antiagregancia

Krevní srážlivost u pacientů s traumatem závisí kromě vlastního patofyziologického procesu TIC též na případné antikoagulační nebo antiagregační medikaci. Spolehlivé získání lékové anamnézy může být v kontextu závažného úrazu často nemožné. V případě známé identity pacienta a dostupnosti jeho identifikačního průkazu (občanský průkaz, cestovní pas) lze v podmínkách českého zdravotnictví lékovou anamnézu zjistit či doplnit kontrolou sdíleného lékového záznamu vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Není-li takové ověření možné, lze pro základní screening využít stanovení anti-Xa, trombinového času a INR. Normální hodnota trombinového času vylučuje signifikantní efekt přímých inhibitorů trombinu a normální hodnota anti-Xa vylučuje efekt xabanů, nízkomolekulárního i nefrakcionovaného heparinu [44]. Případný efekt warfarinu je zhodnocen standardně dle INR, kdy je nutné vzít v potaz, že prodloužení INR je též součástí laboratorního obrazu vlastní TIC. V případě vyšetření ROTEM může na přítomnost přímých orálních antikoagulancií upozornit prodloužení clotting time (CT). Pevnost koagula (A5, A10, MCF) není DOAC ovlivněna [45]. Pozitivní screeningový test je pak případně následován stanovením hladiny daného antikoagulancia specifickým testem.

Terapie

Léčba TIC je součástí komplexní terapie pacienta s úrazem. Základní opatření představují kontrola krvácení, obnovení či udržení tkáňové perfuze (léčba šoku, adekvátní ventilace a oxygenace, analgie, prevence a léčba hypotermie) a primární transport do traumacentra [6]. Rozsah intervencí provedených na místě se bude lišit v závislosti na nastavení

Tab. 1. Cílená podpora hemostázy

	Indikace	Dávka
Fibrinogen	fibrinogen < 1,5 g.l ⁻¹ FIBTEM A5/10 < 10 mm	3–4 g Cíl: fibrinogen 1,5–2 g.l ⁻¹ nebo FIBTEM A5/10 12–15 mm
Koncentrát protrombinového komplexu	EXTEM CT > 80 s a absence hypofibrinogenemie	15–20 IU/kg
Krevní plazma	aPTT >1,5 INR >1,5	v poměru 1 : 1 s erytrocyty
Trombocyty	< 50.10 ⁹ .l ⁻¹ <100.10 ⁹ .l ⁻¹ v případě TBI nebo EXTEM A10 < 45 mm a současně FIBTEM A10 > 12 mm	1× TAD nebo 4–8× TBS
Koagulační faktor XIII	< 30–60 %	30 IU/kg (v nedostupnosti koncentráту lze použít krevní plazmu)
Calcium chloratum	Ca ²⁺ < 1,1 mmol.l ⁻¹	10–20 ml nebo 10 ml na každé podané 4 transfuzní jednotky

systému přednemocniční péče a časové dostupnosti traumacentra [46]. V obecné rovině platí doporučení, že čas mezi úrazem a dosažením kontroly krvácení má být co nejkratší. Jakékoliv intervence na místě úrazu prodlužující dobu transportu musí být založeny na předpokladu konkrétního klinického přínosu, který vyváží rizika spojená s prodlouženou dobou do dosažení kontroly krvácení.

Vedle uvedených zásad stojí intervence k cílené podpoře koagulace. U pacientů se závažným krvácením nebo v riziku takového krvácení by měla být co nejdříve (tj. ještě v přednemocniční péči) podána tranexamová kyselina v dávce 1 g intravenózně během deseti minut, následováno infuzí další dávky 1 g během 8 hodin. Terapie tranexamovou kyselinou by neměla být zahájena déle než 3 hodiny po úrazu. Toto dávkování vychází ze studie CRASH-2, která prokázala sníženou mortalitu pacientů léčených tranexamovou kyselinou (14,5 % oproti 16 % v kontrolní skupině). Do této studie byli zařazováni pacienti se systolickým krevním tlakem < 90 mmHg, srdeční frekvencí > 110 min⁻¹, nebo kteří byli považováni za v riziku závažného krvácení [47]. Protože současná doporučení neobsahují konkrétní indikační kritéria, autoři tohoto textu pokládají za racionální použití uvedených kritérií ze studie CRASH-2 [6]. Vyšší než uvedené dávkování tranexamové kyseliny (≥ 2 g nebo 30 mg.kg⁻¹) může snižovat potřebu krevní transfuze [48]. Takový postup nicméně není součástí platných doporučení.

Současná doporučení akceptují podporu koagulace založenou na krevní plazmě stejně jako využití koncentrátů koagulačních faktorů, případně kombinaci obou postupů [6]. Transfuze plazmy má, kromě vlivu na koagulaci, také objemový účinek a potenciálně též chrání proti degradaci endoteliálního glykokalyx [49]. Na druhou stranu podání krevní plazmy bylo identifikováno jako nezávislý rizikový faktor mortality u pacientů s traumatem mozku a je spojeno s vyšším výskytem nozokomiálních infekcí nebo s transfuzí spojeného poškození plic (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*, TRALI). Krevní plazma v porovnání s koncentráty obsahuje kompletní sadu koagulačních faktorů, byť se sníženou funkcí [50]. Obsah fibrinogenu v krevní plazmě je variabilní a z pohledu substituce fibrinogenu nízký. Výsledky studie RETIC ukázaly, že podáním krevní plazmy není možné dosáhnout korekce hypofibrinogenemie (> 1,8 g.l⁻¹), nebo

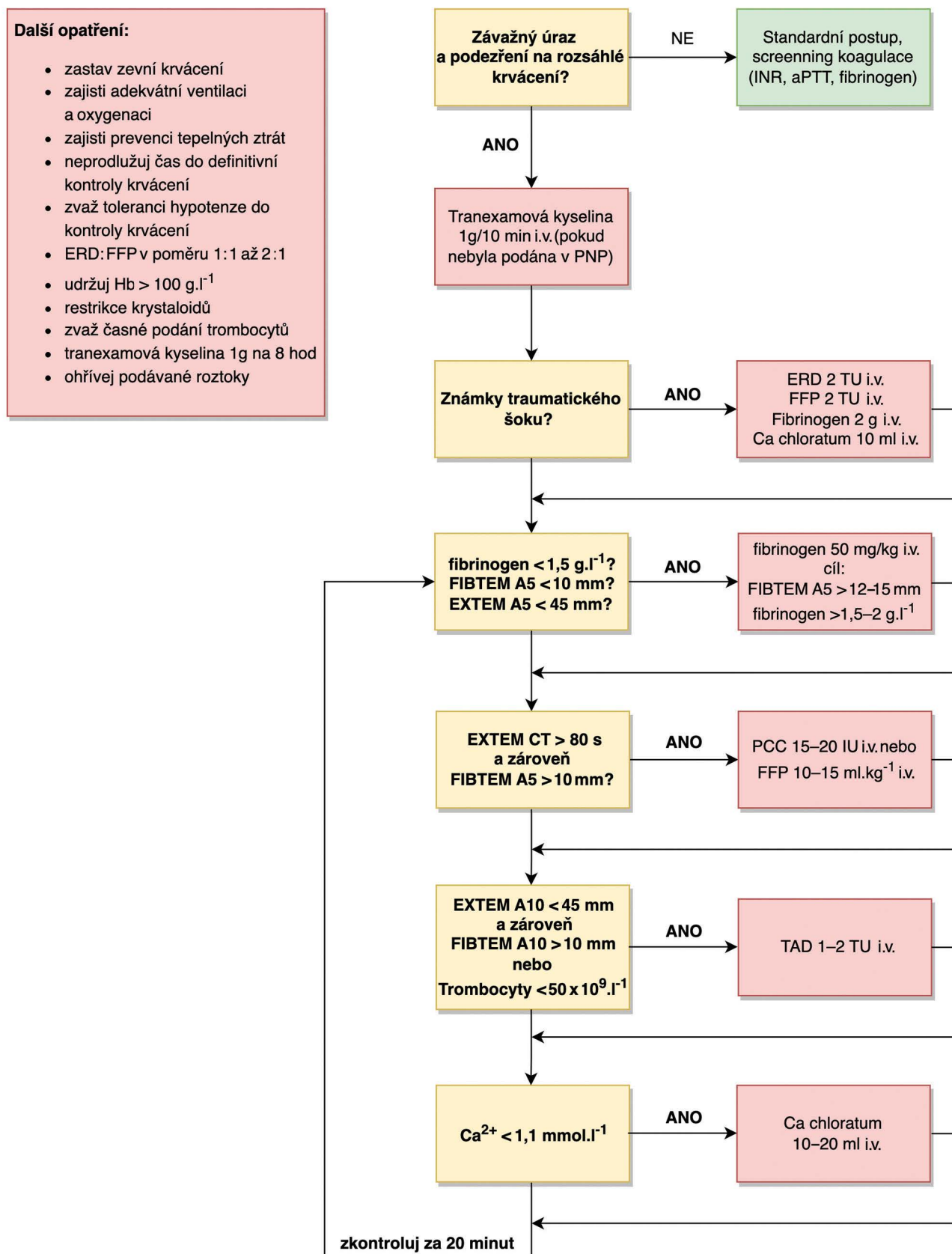
zvýšení pevnosti koagula dle ROTEM [51]. Některá rizika podání krevní plazmy lze snížit použitím tzv. směsné patogen-inaktivované plazmy [52]. Aktuální guidelines doporučují, aby pro korekci hypofibrinogenemie byl přednostně použit koncentrát fibrinogenu, pokud je dostupný [6].

Iniciální (tj. před dostupností laboratorních výsledků) podpora koagulace u pacientů s masivním krvácením by měla zahrnout podání erytrocytů a fibrinogenového koncentrátu nebo erytrocytů a krevní plazmy v poměru 1 : 2. Guidelines dále navrhuji zahrnutí trombocytů do časně podpory koagulace [6]. Velikost „balíčku“ iniciální resuscitace je závislá na době do dostupnosti laboratorních výsledků, množství a průtočnosti cévních vstupů stejně jako časové dostupnosti rozmražené plazmy či rekonstituovaného fibrinogenu. Další podpora hemostázy následně vychází z laboratorně zjištěných abnormalit. Indikace pro podání jednotlivých léčiv či transfuzních přípravků shrnuje tabulka 1 [6, 53–56].

Vyšetření jsou opakována do doby dosažení kontroly krvácení a stabilizace hemostázy. Reverze účinku případných antikoagulancií či antiagregancií probíhají podle stejných postupů, jako u jiných diagnóz [56, 57]. Současně je doporučeno vytvoření lokálního standardu pro management traumatem indukované koagulopatie [6]. Obr. 2 uvádí příklad možného algoritmu.

Závěr

Traumatem indukovaná koagulopatie je závažnou komplikací těžkých úrazů zvyšující morbiditu a mortalitu pacientů. Patofyziologie této poruchy není uniformní a zahrnuje několik mechanismů. Klinický fenotyp TIC se tak může lišit mezi jednotlivými pacienty i u jednoho pacienta v čase. Diagnóza TIC je založena na syntéze klinických a laboratorních údajů, specifický marker neexistuje. Na rozvoj TIC musíme myslet vždy u každého pacienta se závažným úrazem. Léčba je v iniciální fázi často empirická, v pozdějším průběhu reaguje na konkrétní diagnostikované poruchy a klinický stav hemostázy. Cílené ovlivnění převažujících patologických koagulačních dějů (goal-directed therapy) je klíčovým předpokladem dosažení co nejlepšího možného klinického výsledku.

Obr. 2. Návrh algoritmu diagnostiky a léčby časné fáze traumatem indukované koagulopatie

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. J. Š. provedl rešeršní činnosti, hodnocení abstrakt a návrhu struktury článku a podílel se na jeho tvorbě; V. Č. se podílel na tvorbě textu článku. **Financování:** N/A. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Eurostat data browser. Causes of death – deaths by country of residence and occurrence. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH_CD_ARO__custom_6117957/?DefaultTable?Lang=en&page=time:2019. 2023.
2. Tien HC, Spencer F, Tremblay LN, Rizoli SB, Brenneman FD. Preventable deaths from hemorrhage at a Level I Canadian trauma center. *Journal of Trauma – Injury, Infection and Critical Care*. 2007;62(1):142-146. DOI: 10.1097/01.ta.0000251558.38388.47.
3. Sauaia A, Moore F. Epidemiology of Trauma Deaths: A Reassessment. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1995;38(2):185-193.
4. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1). DOI: 10.1038/s41572-021-00264-3.
5. Cohen MJ, Kutchner M, Redick B, Nelson M, Call M, Knudson MM, et al; PROMMTT Study Group. Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Jul;75(1 Suppl 1):S40-7. doi: 10.1097/TA.0b013e31828fa43d. PMID: 23778510; PMCID: PMC3755603.
6. 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. *Critical Care*. 2023;27(1). DOI: 10.1186/s13054-023-04327-7.
7. Hoffman M, Monroe D. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;85(06):958-965. DOI: 10.1055/s-0037-1615947.
8. Fort AC, Dudaryk R. Evolving science of trauma-induced coagulopathy. *International Anesthesiology Clinics*. 2021;59(2):25-30. DOI: 10.1097/AIA.0000000000000318.
9. Moore HB, Moore EE. Temporal Changes in Fibrinolysis following Injury. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2020;46(2):189-198. DOI: 10.1055/s-0039-1701016.
10. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Huebner BJ, Sheppard F, Banerjee A, et al. Reperfusion Shutdown: Delayed Onset of Fibrinolysis Resistance after Resuscitation from Hemorrhagic Shock Is Associated with Increased Circulating Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Postinjury Complications. *Blood*. 2016;128(22):206. DOI: 10.1182/BLO-OD.V128.22.206.206.
11. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Chapman MP, Chin TL, Silliman CC, et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Dec;77(6):811-7; discussion 817. doi: 10.1097/TA.0000000000000341. PMID: 25051384; PMCID: PMC4370273.
12. Cap A, Hunt BJ. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia*. 2015;70(5):e34. DOI: 10.1111/ANAE.12914.
13. Mitrophanov AY, Vandyck K, Tanaka KA. Thrombin Generation in Trauma Patients: How Do we Navigate Through Scylla and Charybdis? *Current Anesthesiology Reports*. 2022;12(2):308-319. DOI: 10.1007/s40140-021-00502-0.
14. Vulliamy P, Kornblith LZ, Kutchner ME, Cohen MJ, Brohi K, Neal MD. Alterations in platelet behavior after major trauma: adaptive or maladaptive? *Platelets*. 2021;32(3):295-304. DOI: 10.1080/09537104.2020.1718633.
15. Maegele M, Schöchl H, Menovsky T, Maréchal H, Marklund N, Buki A, et al. Coagulopathy and hemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*. 2017;16(8):630-647. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30197-7.
16. Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Critical Care*. 2017;21(1). DOI: 10.1186/s13054-017-1605-5.
17. Dobson GP, Morris JL, Letson HL. Why are bleeding trauma patients still dying? Towards a systems hypothesis of trauma. *Frontiers in Physiology*. 2022;13. DOI: 10.3389/fphys.2022.990903.
18. Cohen MJ, Call M, Nelson M, Calfee CS, Esmon CT, Brohi K, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Annals of Surgery*. 2012;255(2):379-385. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318235d9e6.
19. Zanza C, Romenskaya T, Racca F, Rocca E, Piccolella F, Piccioni A, et al. Severe Trauma-Induced Coagulopathy: Molecular Mechanisms Underlying Critical Illness. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(8). DOI: 10.3390/ijms24087118.
20. Cohen MJ, Brohi K, Ganter MT, Manley GT, Mackersie RC, Pittet JF. Early coagulopathy after traumatic brain injury: the role of hypoperfusion and the protein C pathway. *Journal of Trauma*. 2007;63(6):1254-1262. DOI: 10.1097/TA.0b013e318156EE4C.
21. Monroe DM, Hoffman M, Wolberg AS, Meng H, Monroe III DM. A Systematic Evaluation of the Effect of Temperature on Coagulation Enzyme Activity and Platelet Function. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2004;56(6):1221-1228. DOI: 10.1097/01.TA.0000064328.97941.FC.
22. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor viia: Implications for the efficacy of high-dose factor viia in hypothermic and acidotic patients. *Journal of Trauma*. 2003;55(5):886-891. DOI: 10.1097/01.TA.0000066184.20808.A5.
23. DeBot M, Sauaia A, Schaid T, Moore EE. Trauma-induced hypocalcemia. *Transfusion*. 2022;62(5):S274-S280. DOI: 10.1111/trf.16959.
24. Chambers LA, Chow SJ, Shaffer LET. Frequency and characteristics of coagulopathy in trauma patients treated with a low- or high-plasma-content massive transfusion protocol. *American Journal of Clinical Pathology*. 2011;136(3):364-370. DOI: 10.1309/AJCPH16Y-XJEFSEHO.
25. Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood*. 2016;128(8):1043-1049. DOI: 10.1182/blood-2016-01-636423.
26. Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2015;70(51). DOI: 10.1111/ANAE.12913.
27. Shah A, Kerner V, Stanworth SJ, Agarwal S. Major haemorrhage: past, present and future. *Anaesthesia*. 2023;78(1):93-104. DOI: 10.1111/anae.15866.
28. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute Traumatic Coagulopathy. *Journal of Trauma*. 2003;54(6):1127-1130. DOI: 10.1097/01.TA.0000069184.82147.06.
29. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, Juffermans NP, Curry N, Maegele M, et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITAC-TIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Medicine*. 2021;47(1):49-59. DOI: 10.1007/s00134-020-06266-1.
30. David JS, James A, Orion M, Selves A, Bonnet M, Glasman P, et al. Thromboelastometry-guided haemostatic resuscitation in severely injured patients: a propensity score-matched study. *Critical Care*. 2023;27(1). DOI: 10.1186/s13054-023-04421-w.
31. Zatloukal J, Horáková M, Bultasová L, Pouska J, Kletečka J, Beneš J. Point of care examination of blood clotting – current possibilities. *Anesteziologie a Intenzivní Medicína*. 2021;32(1):14-24. DOI: 10.36290/aim.2020.049.
32. Song JG, Jeong SM, Jun IG, Lee HM, Hwang GS. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenemia in patients undergoing liver transplantation. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;112(2):290-297. DOI: 10.1093/bja/aet325.
33. Meyer ASP, Meyer MAS, Sørensen AM, Rasmussen LS, Hansen MB, Holcomb JB, et al. Thrombelastography and rotational thromboelastometry early amplitudes in 182 trauma patients with clinical suspicion of severe injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014;76(3):682-690. DOI: 10.1097/TA.0000000000000134.
34. Škola J, Bílská M, Horáková M, Tégl V, Beneš J, Škulec R, et al. Shock Index for Early Detection of Low Plasma Fibrinogen in Trauma: A Prospective Observational Cohort Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(4). DOI: 10.3390/jcm12041707.
35. David JS, Voiglio EJ, Cesario E, Vassal O, Decullier E, Gueugniaud PY, et al. Prehospital parameters can help to predict coagulopathy and massive transfusion in trauma patients. *Vox Sanguinis*. 2017;112(6):557-566. DOI: 10.1111/vox.12545.
36. Gauss T, Campion S, Kerever S, Eurin M, Raux M, Harrois A, et al. Fibrinogen on Admission in Trauma score. *European Journal of Anaesthesiology*. 2018;35(1):25-32. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000734.
37. Gonzalez E, Moore HB, Moore EE, editors. *Trauma Induced Coagulopathy*. Cham: Springer International Publishing; 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-28308-1.
38. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-Dimers in the Diagnosis of Venous Thromboembolism. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(7):747. DOI: 10.1001/archinte.162.7.747.
39. Tanswell P, Nieuwenhuizen W, Seifried E. Pharmacokinetics of degradation products of fibrin and fibrinogen during alteplase therapy of acute myocardial infarction. *Fibrinolysis*. 1993;7(6):408-415. DOI: 10.1016/0268-9499(93)90067-6.
40. Chapman MP, Moore EE, Ramos CR, Ghasabian A, Harr JN, Chin TL, et al. Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Dec;75(6):961-7; discussion 967. doi: 10.1097/TA.0b013e3182aa9c9f. PMID: 24256667; PMCID: PMC4072127.
41. Theusinger OM, Wanner GA, Emmert MY, Billeter A, Eismann J, Seifert B, et al. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM®) is associated with higher mortality in patients with severe trauma. *Anesthesia and Analgesia*. 2011;113(5):1003-1012. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31822e183f.
42. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB. Management of Trauma-Induced Coagulopathy with Thrombelastography. *Critical Care Clinics*. 2017;33(1):119-134. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.09.002.
43. Ranucci M, Baryshnikova E. Sensitivity of viscoelastic tests to platelet function. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(1). DOI: 10.3390/jcm9010189.
44. Gosselin R, Grant RP, Adcock DM. Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2016;38(5):505-513. DOI: 10.1111/ijlh.12528.
45. Seyve L, Richarme C, Polack B, Marlu R. Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thromboelastometry (ROTEM). *International Journal of Laboratory Hematology*. 2018;40(1):84-93. DOI: 10.1111/ijlh.12744.
46. Smith RM, Conn AK. Prehospital care – Scoop and run or stay and play? *Injury*. 2009;40(SUPPL. 4). DOI: 10.1016/j.injury.2009.10.033.
47. 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. *The Lancet*. 2010;376(9734):23-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
48. Hmidan Simsam M, Delorme L, Grimm D, Priestap F, Bohnert S, Descoteaux M, et al. Efficacy of high dose tranexamic acid (TXA) for hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2023;54(3):857-870. DOI: 10.1016/j.injury.2022.12.029.

49. Barelli S, Alberio L. The role of plasma transfusion in massive bleeding: Protecting the endothelial glycocalyx? *Frontiers in Medicine*. 2018;5(APR). DOI: 10.3389/fmed.2018.00091.
50. Adam EH, Fischer D. Plasma Transfusion Practice in Adult Surgical Patients: Systematic Review of the Literature. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2020;47(5):347-359. DOI: 10.1159/000511271.
51. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): A single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *The Lancet Haematology*. 2017;4(6):e258-e271. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30077-7.
52. Allen CJ, Shariatmadar S, Meizoso JP, Hanna MM, Mora JL, Ray JJ, et al. Liquid plasma use during „super“ massive transfusion protocol. *Journal of Surgical Research*. 2015;199(2):622-628. DOI: 10.1016/j.jss.2015.06.022.
53. Kyle T, Greaves I, Beynon A, Whittaker V, Brewer M, Smith J. Ionised calcium levels in major trauma patients who received blood en route to a military medical treatment facility. *Emergency Medicine Journal*. 2018;35(3):176-179. DOI: 10.1136/emered-2017-206717.
54. Kleber C, Sablotzki A, Casu S, Olivieri M, Thoms KM, Horter J, et al. The impact of acquired coagulation factor XIII deficiency in traumatic bleeding and wound healing. *Critical Care*. 2022;26(1). DOI: 10.1186/s13054-022-03940-2.
55. Lawless RA, Holcomb JB. Plasma Trasfusion. In: Gonzalez E, Moore HB, Moore EE, editors. *Trauma Induced Coagulopathy*, Cham: Springer International Publishing; 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-28308-1.
56. Kietai S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *European Journal of Anaesthesiology*. 2023;40(4):226-304. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001803.
57. Hornor MA, Duane TM, Ehlers AP, Jensen EH, Brown PS, Pohl D, et al. American College of Surgeons' Guidelines for the Perioperative Management of Antithrombotic Medication. *Journal of the American College of Surgeons*. 2018;227(5):521-536.e1. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.08.183.