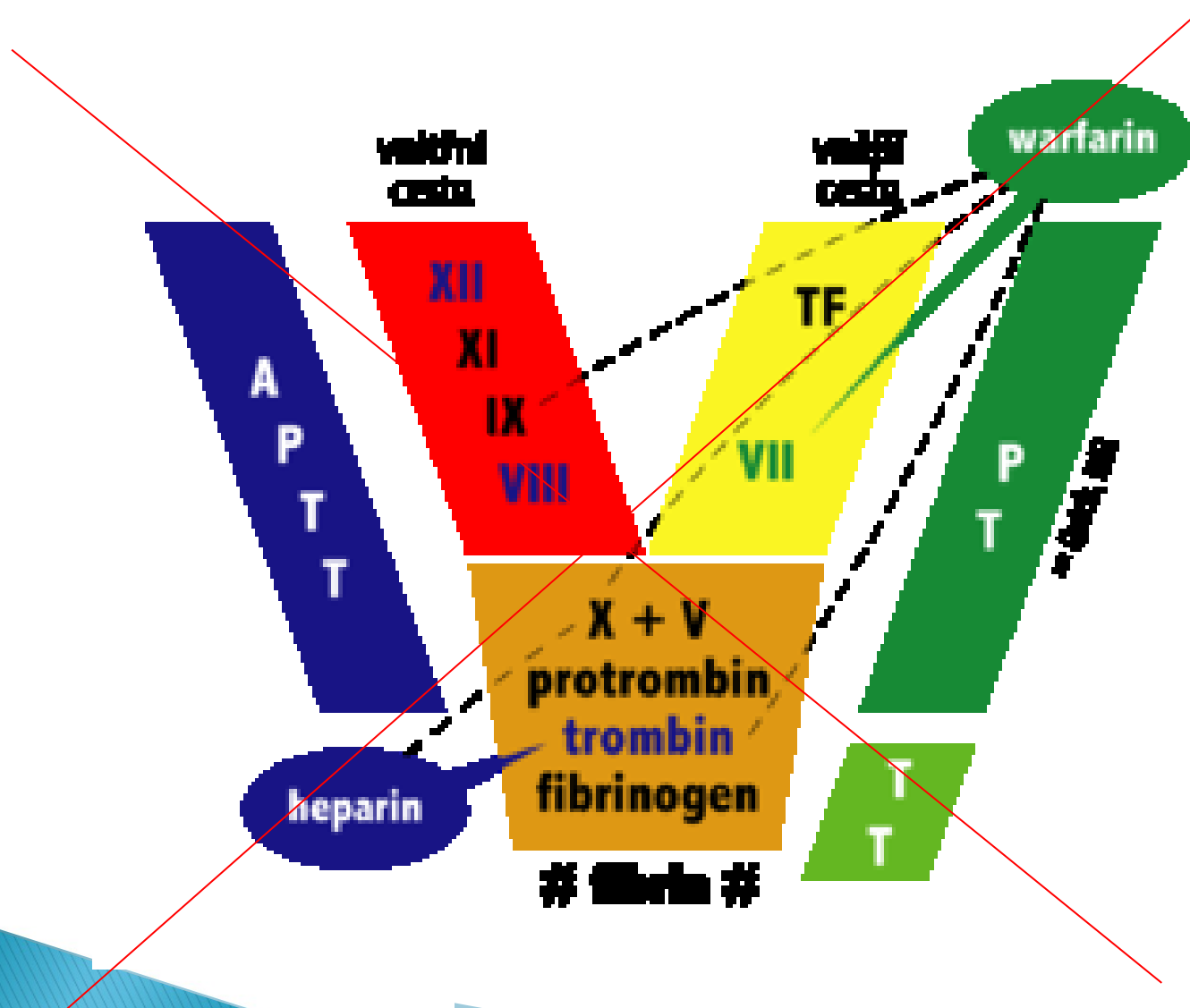
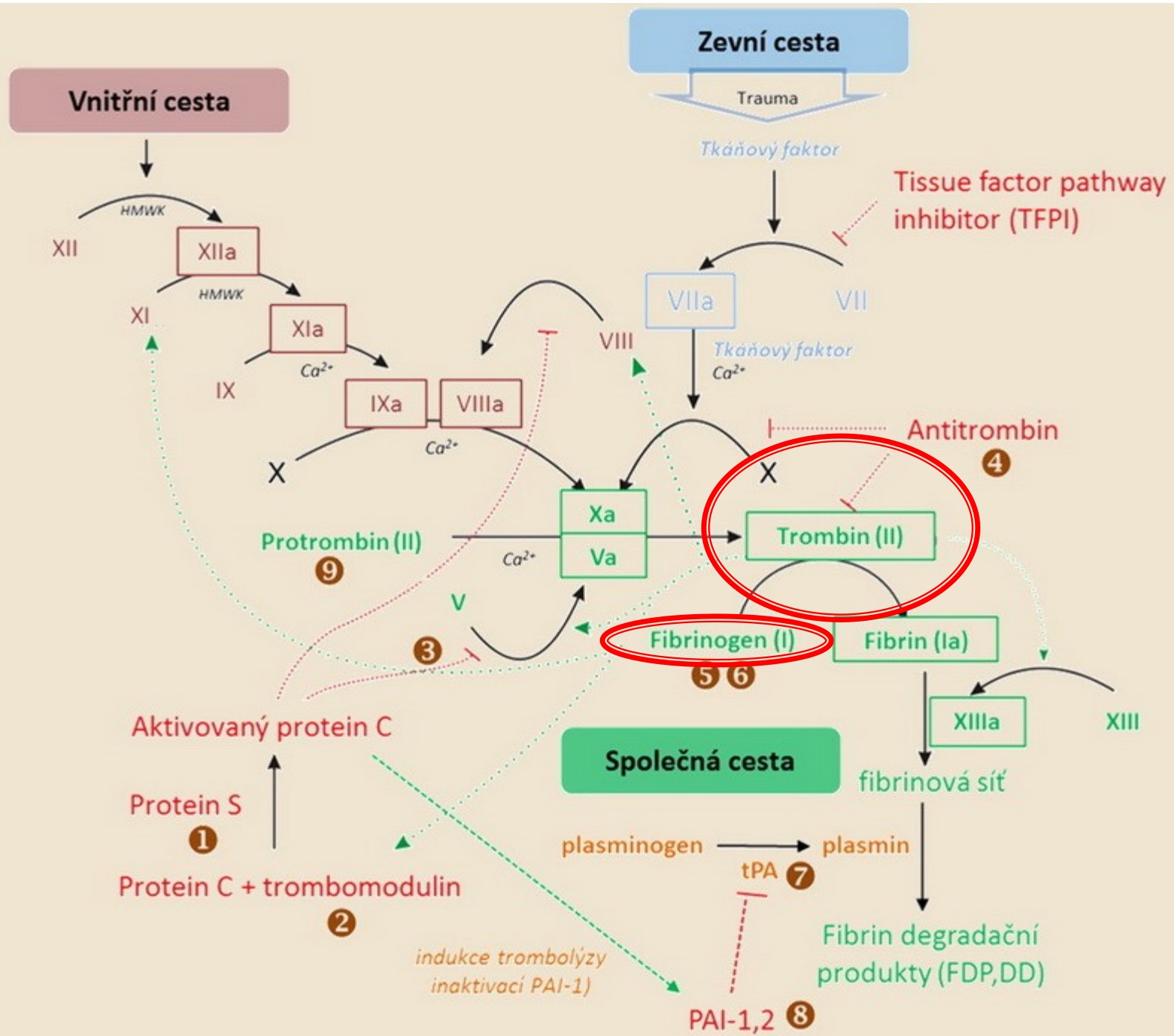


Perioperační management ŽOK

Koagulace



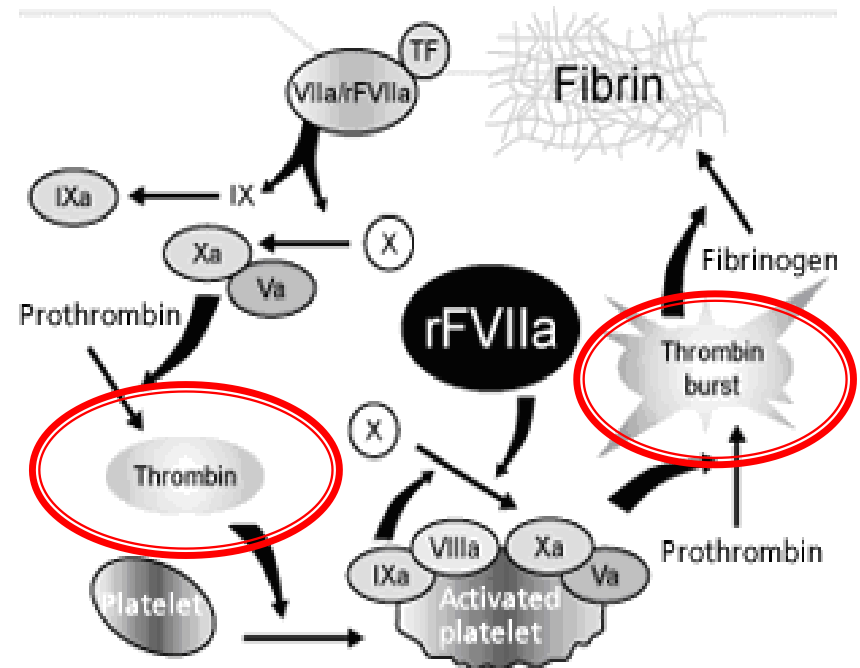


Koagulace

- ▶ Iničiálním krokem je tvorba malého množství

TROMBINU →

- ▶ Aktivuje trombocyty
- ▶ Aktivuje faktory V a VIII
- ▶ Aktivuje faktor IX a XIII
- ▶ Akceleruje vlastní tvorbu
- ▶ Iničiuje tvorbu fibrinu



ŽOK

DOPORUČENÝ POSTUP PRO ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ KRVÁCENÍ

Mezioborové konsenzuální stanovisko

Pracovní skupina

Blatný Jan
Cvachovec Karel
Černý Vladimír
Kasal Eduard
Penka Miroslav
Salaj Peter

Život ohrožující krvácení
verze 2.6. (15.12.2011)

**Verze z roku
2011!!!**

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Česká společnost intenzivní medicíny

Česká hematologická společnost

Česká společnost pro trombozu a hemostázu

Společnost pro transfuzní lékařství

ŽOK

- ▶ ztráta **objemu krve v průběhu 24 hodin** (u dospělého člověka ekvivalent cca 10 transfuzních jednotek erytrocytů) nebo
- ▶ ztráta **50 % objemu krve během 3 hodin** a/nebo
- ▶ pokračující krevní ztráta přesahující objem **150 ml/min** a/nebo
- ▶ krevní ztráta v **lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí** (např. krvácení do CNS) a/nebo
- ▶ přítomnost klinických a laboratorních známek tkáňové hypoperfuze v průběhu krvácení a/nebo
- ▶ přítomnost klinických a laboratorních známek poruchy orgánových funkcí v průběhu krvácení

Letální trias nebo TIC

- ▶ **Hypotermie** – pokles teploty o 1°C = pokles aktivity koagulačních (EBM signifikantně <35°C) – aktivně zahřívat !!!
- ▶ **Acidóza**
- ▶ **Koagulopatie** – traumatická + diluční (náhradní roztoky + CŽP)

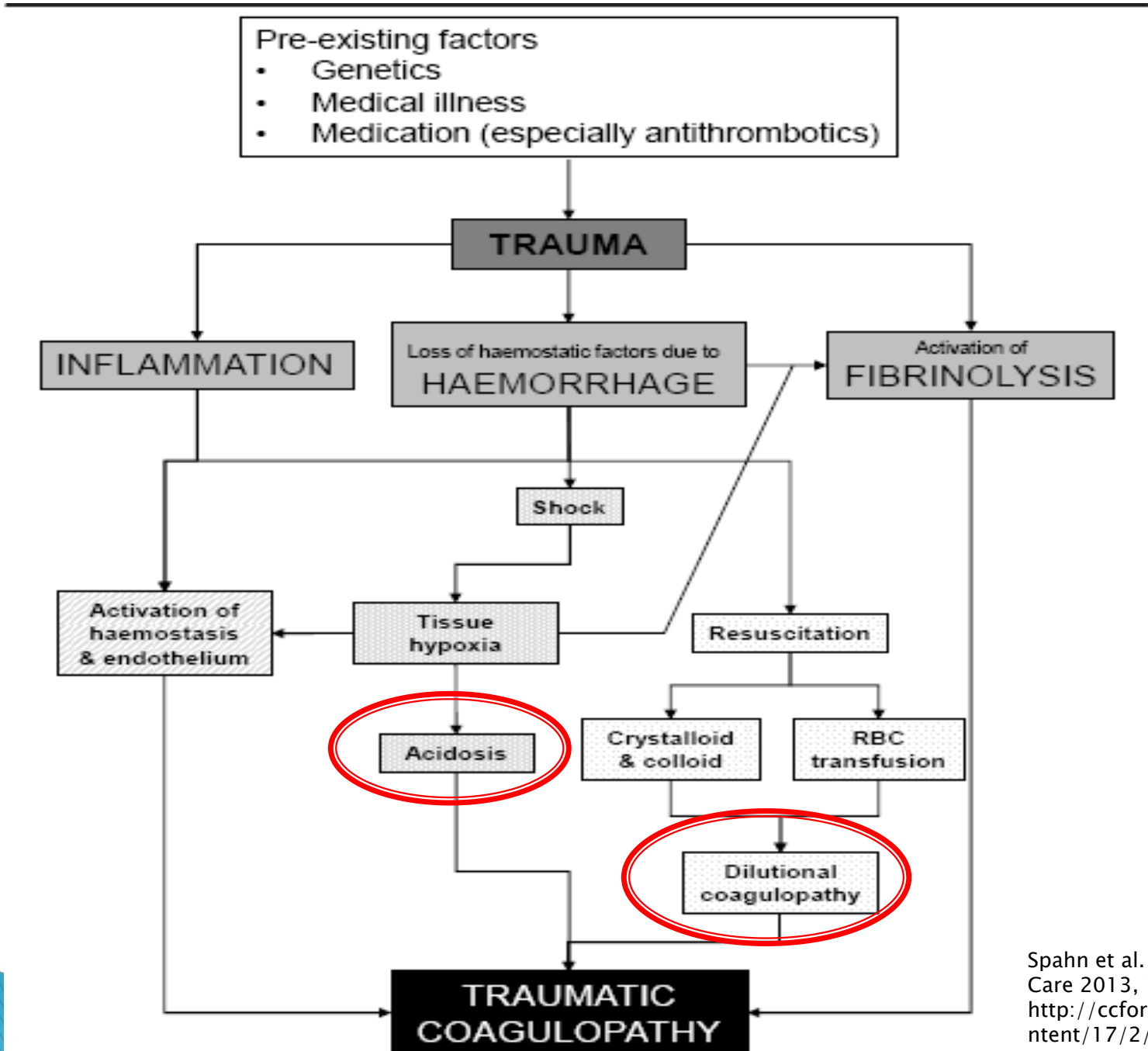


Figure 1 Current concepts of pathogenesis of coagulopathy following traumatic injury. Adapted from [9,10].

Spahn et al. Critical Care 2013, 17:R76
<http://ccforum.com/content/17/2/R76>

Guidelines

Spahn et al. *Critical Care* 2013, **17**:R76
<http://ccforum.com/content/17/2/R76>



RESEARCH

Open Access

Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline

Donat R Spahn¹, Bertil Bouillon², Vladimir Cerny^{3,4}, Timothy J Coats⁵, Jacques Duranteau⁶, Enrique Fernández-Mondéjar⁷, Daniela Filipescu⁸, Beverley J Hunt⁹, Radko Komadina¹⁰, Giuseppe Nardi¹¹, Edmund Neugebauer¹², Yves Ozier¹³, Louis Riddez¹⁴, Arthur Schultz¹⁵, Jean-Louis Vincent¹⁶ and Rolf Rossaint^{17*}

Inicální resuscitace

- ▶ **Normoventilace** (výjimka kraniotrauma s herniací) – hyperventilace ↑ mortalitu
- ▶ Pacient s hemorag. šokem a identifikovatelnou příčinou – okamžitá operace pokud nedošlo k stabilizaci po inic. resuscitaci
- ▶ **INR, aPTT, trombocyty, fibrinogen – opakovaně**
- ▶ Implementovat viskoelastické testy – **TEG, ROTEM**

Tkáňová oxygenace, teplota, tekutiny

- ▶ **Systola 80–90mmHg** – při akutním krvácení (bez kraniotraumatu)
- ▶ **MAP \geq 80** hemoragický šok + TBI
- ▶ Tekutinová resuscitace **krystaloidy**, koloidy (omezeně, stropní dávka)
- ▶ **Cílený Hg 7–9g/dl (včetně TBI)**
- ▶ Hemoperitoneum – lokální hemostatika, roušky, hrozící exsagvinace – clamp aorty

Léčba koagulopatie

- ▶ Kys.tranexamová (Exacyl) 1 g i.v. bolus následně 1 g/8hod (dle CRASH-2 study – do 3hod pak ne)
- ▶ Monitorace ionizovaného kalcia >0,9mmol/l
- ▶ 1 ČZP: 2 EBR
- ▶ Fibrinogen 1,5–2g/l – iniciální dávka 3–4g
(50mg/kg kryoprecipitat)
- ▶ Opak. dávky dle laboratoře / viskoelastický testů

Spahn et al. Critical Care 2013, 17:R76
<http://ccforum.com/content/17/2/R7>

Trombocyty

- ▶ $>50 \times 10^9/l$
- ▶ $>100 \times 10^9/l$ – TBI, pokračující krvácení
- ▶ Iniciálně 4–8 jednotek, nebo 1 z afarézy
- ▶ TAD u krvácejících / TBI pacientů na antiplatelet terapii

Spahn et al. Critical Care 2013, 17:R76
<http://ccforum.com/content/17/2/R76>

Tromboprofylaxe

- ▶ Pneumatické komprese, BDKK jak je to možné
- ▶ **Farmakologická profylaxe do 24 hod** od stabilizace krvácení

Spahn et al. Critical Care 2013, 17:R76
<http://ccforum.com/content/17/2/R76>

ESA – perioperative bleeding guideline

EJA

Eur J Anaesthesiol 2013; **30**:270–382

GUIDELINES

Management of severe perioperative bleeding

Guidelines from the European Society of Anaesthesiology

Sibylle A. Kozek-Langenecker, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa Alvarez Santullano, Edoardo De Robertis, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Klaus Görlinger, Thorsten Haas, Georgina Imberger, Matthias Jacob, Marcus Lancé, Juan Llau, Sue Mallett, Jens Meier, Niels Rahe-Meyer, Charles Marc Samama, Andrew Smith, Cristina Solomon, Philippe Van der Linden, Anne Juul Wikkelsø, Patrick Wouters and Piet Wyffels

Makrocirkulace

- ▶ Agresivní, promptná optimalizace preloadu během operace = benefit
- ▶ Protokolizovaná resuscitace balancované krystaloidy
- ▶ Transfuzní trigger 7–9g/dl
- ▶ Restriktivní transfuzní strategie

Mikrocirkulace

- ▶ Hematokrit/hemoglobin, laktát, BD opakovaně k posouzení tkáňové oxygenace a dynamiky u akutního krvácení
- ▶ (možno rozšířit o PPV, SVV a ScVO₂)

Koagulace

- ▶ Fibrinogen u masivní krevní ztráty při suspekci na nízkou hladinu, nebo poruchu funkce
 - ▶ Hladina fibrinogenu < 1.5–2.0 g/l nebo dle TEG/ROTEM
 - ▶ Iniciálně 25–50mg/kg
 - ▶ Při pokračujícím krvácení a dostatečné hladine fibrinogenu – susp. deficit FXIII < 60% – 30 IU/kg
- laboratoř měří, není možné statim, koncentrát FXIII není k dispozici,

kryoprecipitát (klapka 2506)

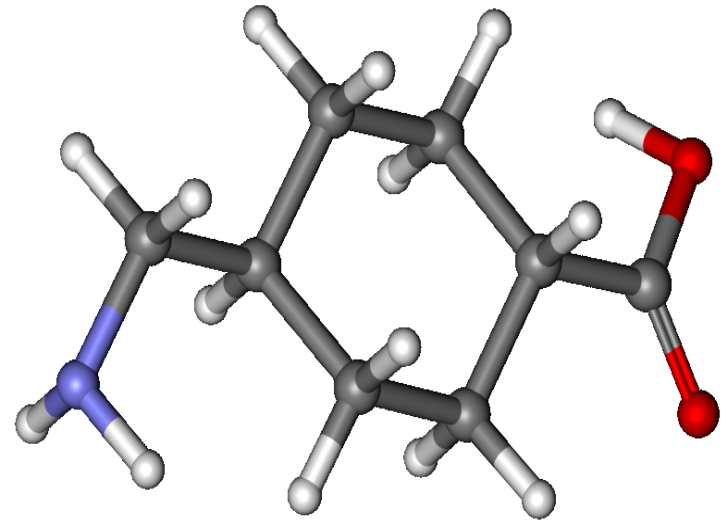
Koagulace (2)

- ▶ Antikaogulovaní pacienti – PCC a Vit K při masivním krvácení
- ▶ PCC 20–30IU/kg – při krvácení a prodlouženém krvácení (INR, PT)
- ▶ rFVII – při krvácení nestavitelném konvenční terapii
- ▶ K.tranexamová – 20–25mg/kg
- ▶ Korekce teploty (normotermie)
- ▶ Korekce acidózy
- ▶ Ionizované kalcium $>0,9\text{mmol/l}$

Kys. tranexamová – Exacyl

▶ Od roku 2010 Scholar: 13300 výsledků

Pubmed: 1070 výsledků



▶ Antifibrinolytikum

▶ Lyzinový analóg

▶ Kompetitivně inhibuje aktivaci plasminogenu
= degradace fibrinové sítě

EBM – ortopedie

- ▶ **Does the Intraoperative Tranexamic Acid Decrease Operative Blood Loss During Posterior Spinal Fusion for Treatment of Adolescent Idiopathic Scoliosis?**
 - ▶ Yagi, Mitsuru MD, PhD; Hasegawa, Jun MD; Nagosh
 - ▶ Spine: [01 October 2012 – Volume 37 – Issue 21 – p E1336-E1342](#)
 - ▶ **Výsledek: signifikantní redukce krevní ztráty – intra i pooperačně, asociované komplikace 0**
- ▶ **Tranexamic acid in hip fracture surgery: a randomized controlled trial**
 - ▶ [P. J. Zufferey](#), [M. Miquet](#), [S. Quenet](#) et al.
 - ▶ Br. J. Anaesth. (2010) 104 (1):23–30.doi: 10.1093/bja/aep31
 - ▶ **Výsledek: redukce EBR, hyperkoagulační stav?**
- ▶ **Efficacy of Tranexamic acid on surgical bleeding in spine surgery: a meta-analysis.**
 - ▶ [Cheriyian T¹](#), [Maier SP 2nd²](#), [Bianco K](#) et al.
 - ▶ [Spine J.](#) 2015 Jan 21. pii: S1529-9430(15)00029-7. doi: 10.1016/j.spinee.2015.01.013.
 - ▶ **Závěr: TXA redukuje krevní ztrátu u operacích páteře. Terapie TXA nebyla asociovaná se zvýšeným výskytem IM, DVT, PE.**

EBM – ortopedie (2)

- ▶ The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis.
- ▶ [Huang F¹](#), [Wu D](#), [Ma G](#), [Yin Z](#), [Wang Q](#).
- ▶ [J Surg Res](#). 2014 Jan;186(1):318–27. doi: 10.1016/j.jss.2013.08.020. Epub 2013 Sep 13.
- ▶ **Závěr: TXA signifikantně redukuje krevní ztrátu při ortopedických operacích, a nevede k riziku**

- ▶ Is tranexamic acid effective and safe in spinal surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials.
- ▶ [Li ZJ¹](#), [Fu X](#), [Xing D](#), [Zhang HF](#), [Zang JC](#), [Ma XL](#).
- ▶ [Eur Spine J](#). 2013 Sep;22(9):1950–7. doi: 10.1007/s00586-013-2774-9. Epub 2013 May 9.
- ▶ **Závěr: i.v. podání TXA vede k signifikantní redukci krevní ztráty, je efektivní a bezpečné, nebylo detekováno zvýšené riziko DVT, je však potřeba dalších RCT**

EBM – trauma

- ▶ 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.
- ▶ [Shakur H](#), [Roberts I](#), [Bautista R](#) et al.
- ▶ [Lancet](#). 2010 Jul 3;376(9734):23–32. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5. Epub 2010 Jun 14.
- ▶ 10960 pacientů v skupině s TXA a 10115 v kontrolní, celková mortalita **14,5 vs. 16%**, mortalita vztažena na krvácení **4,9 vs 5,7%**

- ▶ The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial.
- ▶ [CRASH-2 collaborators](#)¹, [Roberts I](#), [Shakur H](#), [Afolabi A](#),
- ▶ [Lancet](#). 2011 Mar 26;377(9771):1096–101, 1101.e1–2. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60278-X
- ▶ Výsledek: **TXA bezpečně redukuje riziko úmrtí při krvácení u traumatu, u traumatu má být podaná čím dříve tím lépe do 3 hodin, po 3 hod od traumatu může vést k ↑ mortality**

EBM – porodnictví

- ▶ **Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum.**
 - ▶ [Peitsidis P¹](#), [Kadir RA](#).
 - ▶ [Expert Opin Pharmacother](#). 2011 Mar;12(4):503–16. doi: 10.1517/14656566.2011.545818. Epub 2011 Feb 4.
 - ▶ Závěr: TXA bezpečně **redukuje krevní ztrátu jak po císařském řezu tak po spontáním porodu (vaginálním) a snižuje potřebu EBR transfuzí.**

- ▶ **Efficacy of Intravenous Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss after Elective Cesarean Section: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study**
 - ▶ Kemal Gungorduk, M.D.,¹ Gokhan Yildirim, M.D et al.
 - ▶ [Am J Perinatol](#). 2011 Mar;28(3):233–40. doi: 10.1055/s-0030-1268238. Epub 2010 Oct 26.
 - ▶ Závěr: **TXA významně vedla k redukcí krevní ztráty, redukovala % pacientek ze ztrátou >1000ml a vedla k redukcí aditivní uterotonické terapie**

- ▶ **Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage.**
 - ▶ [Sentilhes L¹](#), [Lasocki S²](#), [Ducloy-Bouthors AS³](#)
 - ▶ [Br J Anaesth](#). 2015 Jan 8. pii: aeu448.
 - ▶ **Závěr: není dostatek kvalitních EBM důkazů**

EBM – kardiochirurgie

- ▶ Low dose tranexamic acid effect on post–coronary artery bypass grafting bleeding.
- ▶ [Esfandiari BR¹](#), [Bistgani MM](#), [Kabiri M](#).
- ▶ [Asian Cardiovasc Thorac Ann](#). 2013 Dec;21(6):669–74. doi: 10.1177/0218492312466391. Epub 2013 Jul 9.
- ▶ Závěr: **TXA vedla k významné redukci krevní ztráty a potřeby krevních transfuzí. Komplikace 0**

- ▶ Tranexamic acid reduces blood loss after off–pump coronary surgery: a prospective, randomized, double–blind, placebo–controlled study.
- ▶ [Wang G¹](#), [Xie G](#), [Jiang T](#), [Wang Y](#), [Wang W](#), [Ji H](#), [Liu M](#), [Chen L](#), [Li L](#).
- ▶ [Anesth Analg](#). 2012 Aug;115(2):239–43. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182264a11. Epub 2011 Jul 7.
- ▶ **Závěr: TXA redukuje pooperační ztrátu do drénů a potřebu transfuzí**

EBM – ORL

- ▶ Effects of tranexamic acid during endoscopic sinus surgery in children.

[Eldaba AA¹](#), [Amr YM](#), [Albirmawy OA](#).

[Saudi J Anaesth](#). 2013 Jul;7(3):229–33. doi: 10.4103/1658–354X.115314.

Závěr: **jednorázový bolus 25mg/kg TXA vedl k zlepšení chirurgického pole při FESS (↓krvácení), redukoval intraoperační krevní ztrátu a zkrátil délku operace**

Risk vs. benefit vs. cena

- ▶ Cena 5x500mg amp dle SÚKL max 93,31 Kč
- ▶ Dávkování: 20–25mg/kg, nebo 1g bolus (37,2Kč)
- ▶ 1x EBR = 1860–2728Kč (FN Brno)
- ▶ 1x CŽP = 700–925 Kč
- ▶ ... Největší náklady = TRALI, infekce, NÚ,....

NÚ

- ▶ NÚ Exacylu: průjem, nauzea, zvracení, záchvatová aktivita při $>80\text{mg/kg}$, alergická dermatitis
- ▶ Trombotické komplikace – ? není dostatek kvalitních EBM důkazů, v CRASH 2 study – skupina s TXA = \downarrow IM ?

Exacyl

- ▶ Traumatologie → ANO!!!
- ▶ Ortopedie → ANO!!!
- ▶ ŽOK → ANO!!!
- ▶ Perioperační krvácení → ANO!!!
- ▶ Porodnictví → ANO?

Fibrinogen

- ▶ Koagulační faktor I
- ▶ Štepení trombinem → fibrin - polymerizace
(stabilizuje faktor XIII)
- ▶ Protein akutní fáze
- ▶ Syntéza v hepatocytech
- ▶ Plasmatická hladina při krvácení 1,5–2g/l
- ▶ Iniciální substituční dávka 25–50mg/kg
- ▶ V g/l

Proč právě fibrinogen?

- ▶ Kritická role v koagulační kaskádě
- ▶ Při ŽOK jeho deplece jako první (z koag.faktorů)

Table 24.2 The coagulation factors.

Factor	Plasma half-life (h)	Plasma concentration (mg/L)	Comments
II	65	100	Prothrombin group: vitamin K needed for synthesis; require Ca ²⁺ for activation
VII	5	0.5	
IX	25	5	
X	40	10	
I	90	3000	Thrombin interacts with them; increase in inflammation, pregnancy, oral contraceptives
V	15	10	
VIII	10	0.1	
XI	45	5	
XIII	200	30	

Fibrinogen EBM

- ▶ **Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review.**
 - ▶ [Kozek-Langenecker S¹](#), [Sørensen B](#), [Hess JR](#), [Spahn DR](#).
 - ▶ [Crit Care](#). 2011;15(5):R239. doi: 10.1186/cc10488. Epub 2011 Oct 14.
 - ▶ **Závěr: zlepšení outcome, kvalita evidence nízká**

- ▶ **Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy.**
 - ▶ [Levy JH¹](#), [Welsby I](#), [Goodnough LT](#).
 - ▶ [Transfusion](#). 2014 May;54(5):1389–405; quiz 1388. doi: 10.1111/trf.12431. Epub 2013 Oct 9.
 - ▶ **Závěr: terapie fibrinogen vede k redukci alogenních transfuzí, důležitý v léčbě koagulopatického krvácení**

- ▶ **Fibrinogen concentrate for bleeding—a systematic review.**
 - ▶ [Lunde J¹](#), [Stensballe J](#), [Wikkelsø A](#), [Johansen M](#), [Afshari A](#).
 - ▶ [Acta Anaesthesiol Scand](#). 2014 Oct;58(9):1061–74. doi: 10.1111/aas.12370. Epub 2014 Jul 24.
 - ▶ **Závěr: signifikantní redukce krvácení a potřeby krevních transfuzí**

Fibrinogen – porodnictví

- ▶ Introduction of an algorithm for ROTEM–guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage.
- ▶ [Mallaiah S¹](#), [Barclay P](#), [Harrod I](#), [Chevannes C](#), [Bhalla A](#).
- ▶ [Anaesthesia](#). 2015 Feb;70(2):166–75. doi: 10.1111/anae.12859. Epub 2014 Oct 7.
- ▶ **Závěr: promptní korekce koagulopatie, redukce transfuzní terapie**
- ▶ Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy.
- ▶ [Kikuchi M¹](#), [Itakura A](#), [Miki A](#), [Nishibayashi M](#), [Ikebuchi K](#), [Ishihara O](#).
- ▶ [J Obstet Gynaecol Res](#). 2013 Apr;39(4):770–6. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02058.x. Epub 2012 Dec 21.
- ▶ **Závěr: ↑ hladiny fibrinogenu je efektivní v terapii diluční a konzumpční koagulopatie**

▶

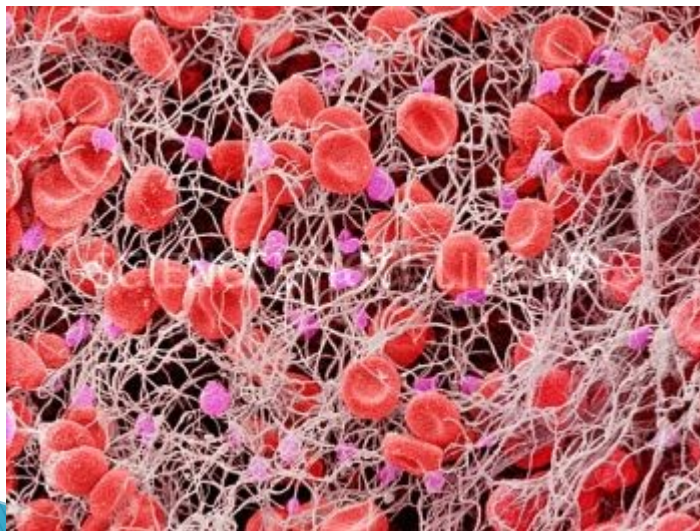
Haemocoplettan vs. kryoprecipitát

- ▶ Kryoprecipitát z allogení plasmy : VIII, vWF, fibrinogen, fibronectin, XIII
- ▶ The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage--an observational study.
 - ▶ [Ahmed S¹, Harrity C, Johnson S, Varadkar S, McMorrow S, Fanning R, Flynn CM, O' Riordan JM, Byrne BM.](#)
 - ▶ [Transfus Med.](#) 2012 Oct;22(5):344–9. doi: 10.1111/j.1365–3148.2012.01178.x.
 - ▶ **Závěr: purifikovaný koncentrát fibrinogenu je srovnatelně efektivní s kryoprecipitátem v léčbě získané hypofibrinogenémie**
- ▶ Comparison of cryoprecipitate with fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemia.
 - ▶ [Theodoulou A¹, Berryman J, Nathwani A, Scully M.](#)
 - ▶ [Transfus Apher Sci.](#) 2012 Apr;46(2):159–62. doi: 10.1016/j.transci.2011.11.005. Epub 2012 Jan 9.
 - ▶ **Závěr: superiorní bezpečnostní profil koncentráту fibrinogenu – infekce**

Fibrinogen

- ▶ Hlavní koagulační faktor (hmotnostně)
- ▶ Při ŽOK je v depleci jako první z faktorů
- ▶ Hladina **1,5–2g/l** = substituce při akutním krváčení při hladině $\leq 2\text{g/l}$
- ▶ Iniciální dávka **25–50mg/kg**
- ▶ Kontrola laboratoř + ROTEM (MCF, FIBTEM assay)

Jak ideálně postupovat?



Děkuji za pozornost



Žijeme pro Vaše zdraví

Literatura

- ▶ **DOPORUČENÝ POSTUP PRO ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ KRVÁCENÍ –ČSARIM 2011 –**

http://www.csarim.cz/Public/csim/DP_ZOK_2011_final_121211.pdf

- ▶ **Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology**

http://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2013/06000/Management_of_severe_perioperative_bleeding_.2.aspx

- ▶ **Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline**

Spahn et al. Critical Care 2013, 17:R76 <http://ccforum.com/content/17/2/R76>