

# Život ohrožující krvácení a role hemostyptik

K. Cvachovec

KAR UK 2.LF a IPVZ, FN Motol



# Definice

- Za život ohrožující krvácení (u dospělého) může být považována :
  - ztráta cirkulujícího objemu krve v průběhu 24 hodin (ekvivalent cca 10 transfúzních jednotek erytrocytů),
  - ztráta 50% objemu krve během 3 hodin,
  - pokračující krevní ztráta přesahující objem 150 ml/min,
  - pokračující krevní ztráta větší 1,5 ml/kg po dobu delší 20 minut,
  - *krevní ztráta v lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí (např. krvácení do CNS).*

## Management of bleeding following major trauma: a European guideline

- Život ohrožující krvácení
  - Ztráta objemu cirkulující krve za 24h
  - Ztráta  $\frac{1}{2}$  objemu cirkulující krve za 3h
  - Podíl poranění a koagulopatie
- Minimalizovat čas mezi vznikem poranění a ošetřením zdroje krvácení
- Identifikace potenciálních zdrojů, minimalizace krevních ztrát, obnovení tkáňové perfúze, stabilizace oběhu

# Minimalizace krevních ztrát

- Způsob znecitlivění, užitá anestetika
- Polohování pacienta
- Zavedená hypotense
- Normotermie
- Taktika objemových náhrad, volba roztoků
- Racionální substituční léčba
- Hemostyptika podaná systémově

# Strategie přístupu u ŽOK

- „Damage control surgery“
  - Rychlé ošetření zdroje krvácení či kontaminace střevním obsahem
  - Časné obnovení fyziologických, nikoliv anatomických poměrů
- „Damage control resuscitation“
  - „Hypotenzní resuscitace“
    - Až do ošetření zdroje krvácení objemová léčba k udržení TK na nižších, ale ještě bezpečných hodnotách
  - „Hemostatická resuscitace“
    - Časné podání transfúzních přípravků a krevních derivátů obnoví perfúzi tkání, minimalizuje rozvrat koagulace, omezuje potřebu náhradních roztoků

# Strategie přístupu u ŽOK

- „Damage control surgery“
  - Rychlé ošetření zdroje krvácení či kontaminace střevním obsahem
  - Časné obnovení fyziologických, nikoliv anatomických poměrů
- „Damage control resuscitation“
  - „Hypotenzní resuscitace“
    - Až do ošetření zdroje krvácení objemová léčba k udržení TK na nižších, ale ještě bezpečných hodnotách
  - „Hemostatická resuscitace“
    - Časné podání transfúzních přípravků a krevních derivátů obnoví perfúzi tkání, minimalizuje rozvrat koagulace, omezuje potřebu náhradních roztoků

# Lokální hemostáza ?

- Fibrinová lepidla
  - Role v elektivní chirurgii
  - U poraněných? Na modelu v experimentu účinné
- Chitosan<sup>®</sup> (HemCon)
  - Biodegradabilní derivát chitinu, získaný z mořských koryšů
  - Elektrostatická interakce s krevními elementy
  - Na modelu v experimentu účinné
- MRDH obvaz
  - Obsahuje poly-*N*-acetyl glukosamin, z mořských řas
  - Mechanismus? Snad koagul. kaskáda
  - Účinné v experimentu i v realitě (kazuistika 10 pac.)
- QuickClot<sup>®</sup>
  - Zeolit, absorbuje krev → exotermní reakce až 57°C
  - Není biodegradován
  - Na modelu v experimentu účinné



Chitosan<sup>®</sup>(HemCon)

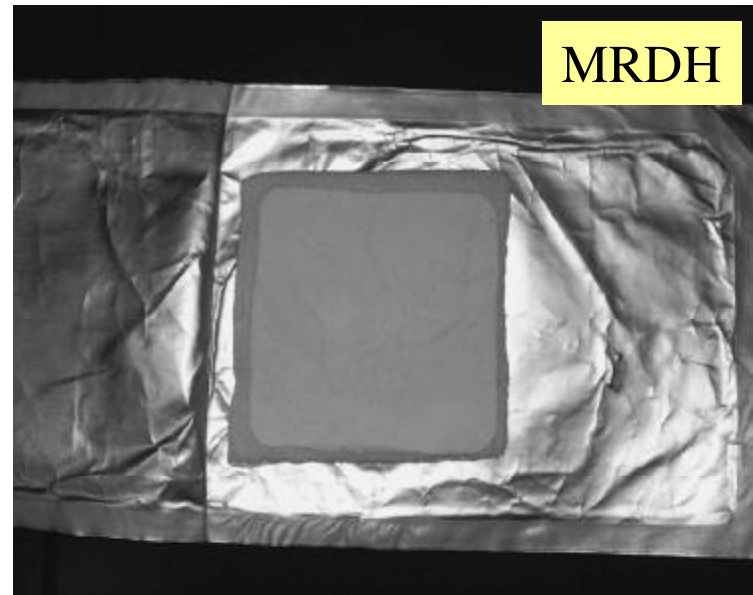


QuickClot<sup>®</sup>



## Lokální hemostáza ?

MRDH



# Desmopresin

- dDAVP, syntetický analog vasopresinu
- $\uparrow$  fVIII a vWf uvolněním z endotelu ( $V_2$ ), ale také  $\uparrow$  t-PA a prostacyklin
- Při poruchách krvácivosti vrozených i získaných poruchách krvácivosti (hemofilie A, vW choroba, CHRI, ASA)
- Kardiochirurgie, spinální chirurgie
- $0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  i.v. během 20´
- Hypotenze a tachykardie, retence vody (ovlivnění  $V_2$  receptorů) u dospělých nebývá problém

Brit J Anaesth 2004;93: 842–58

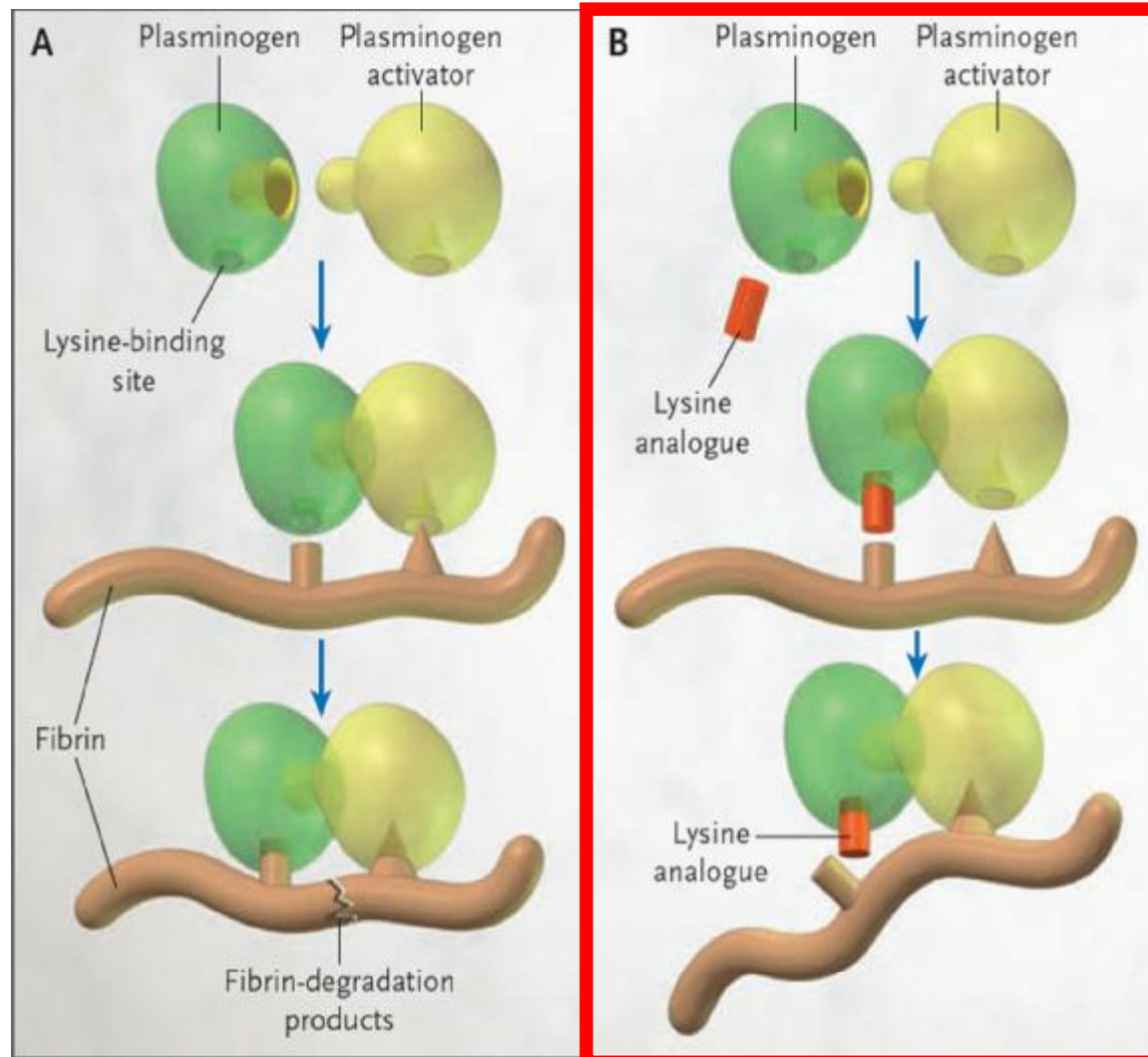
Can J Anesth 2006;53:S21–S29

## Management of bleeding following major trauma: a European guideline

R23

We suggest that antifibrinolytic agents be considered in the treatment of the bleeding trauma patient. Suggested dosages are tranexamic acid 10–15 mg/kg followed by an infusion of 1–5 mg/kg/h; ε-aminocaproic acid 100–150 mg/kg followed by 15 mg/kg/h; or, after a test dose, aprotinin 2 million KIU immediately followed by 500,000 KIU/h in an intravenous infusion. Antifibrinolytic therapy should be stopped once bleeding has been adequately controlled. (Grade 2C)

# Účinek lysinových analogů (EACA a kys. tranexamová)



N Engl J Med  
2007;356:2301-11

# EACA – kys. $\epsilon$ -aminokaproová

- Inhibice fibrinolýzy, blokáda vazebního místa pro lysin na molekule plasminogenu
- Především preventivní užití v KCH, chirurgii jater, urologii a ortopedii
- Dávka  $150 \text{ mg.kg}^{-1}$ , pak infuze  $15 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

Need for allogeneic transfusion	4	106/102	0.48 (0.19–1.19)
Need for reoperation because of bleeding	5	306/316	0.32 (0.07–1.39)
Death	4	288/296	1.66 (0.46–6.01)

- Vylučování převážně ledvinami s minimální biotransformací, levné

Brit J Anaesth 2004;93: 842–58

Can J Anesth 2006;53:S21–S29

N Engl J Med 2007;356:2301-11

# Kys. tranexamová

- Mechanismus účinku jako předešlé
- Dávka 10-15 mg.kg<sup>-1</sup>, pak infuse 1 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, často i vyšší
- Především preventivní užití

•	Need for allogeneic transfusion	18	758/584	0.66 (0.54–0.81)
	Need for reoperation because	9	423/351	0.72 (0.29–1.79)
	of bleeding	11	419/346	0.43 (0.15–1.18)
	Death			

- Vylučování převážně ledvinami s minimální biotransformací, levné

Brit J Anaesth 2004;93: 842–58

Can J Anesth 2006;53:S21–S29

N Engl J Med 2007;356:2301-11

# Aprotinin

- Serpin, inhibitor plasminu, trypsinu, chymotrypsinu, kallikreinu, trombinu i aPC, s nimiž tvoří reverzibilní komplexy
- Ne zcela jasný komplexní mechanismus účinku, antiinflamatorní a -fibrinolytické působení, protekce trombo
- Kardiochirurgie, hepato- , ortopedie
- Nejasné dávkování (až  $10^6$  KI U), především preventivní užití
- Nekonzistentní dopad na spotřebu krve, výhodné u komplexních KCH operací, reop. a pacientů na antiagregancích, Tx jater i plic, v ortopedii
- Riziko anafylaxe 0,5-5% (až 6 měs.), kontraverze ohledně ARI a uzávěru štěpu, IM, DVT, iktu a PE
- Náklady vs. užitnost?

Brit J Anaesth 2004;93: 842–58

Can J Anesth 2006;53:S21–S29

N Engl J Med 2007;356:2301-11

# Aprotinin

**Table 2.** Results of the Cochrane Review of the Effect of Antifibrinolytic Agents on Clinical Events among Patients Undergoing Major Surgical Procedures.\*

Comparison	Event	No. of Trials	No. of Patients Who Received Drug/ No. of Controls	Relative Risk of Event (95% CI)
Aprotinin vs. control	Need for allogeneic transfusion	61	4055/2972	0.70 (0.64–0.76)
	Need for reoperation because of bleeding	29	1758/1142	0.40 (0.25–0.66)
		28	2828/2085	0.87 (0.63–1.19)
	Death			

**Table 3.** Results of the Cochrane Review of the Effect of Antifibrinolytic Agents on Adverse Events among Patients Undergoing Major Surgical Procedures.\*

Comparison	Event	No. of Trials	No. of Patients Who Received Drug/ No. of Controls	Relative Risk of Event (95% CI)
Aprotinin vs. control	Myocardial infarction	20	1871/1117	0.97 (0.69–1.36)
	Stroke	8	605/373	0.43 (0.16–1.19)
	Any thrombotic event	15	1305/745	0.64 (0.31–1.31)
	Renal failure or dysfunction	13	2210/1566	1.19 (0.79–1.79)



# Aprotinin, XI I . 2007

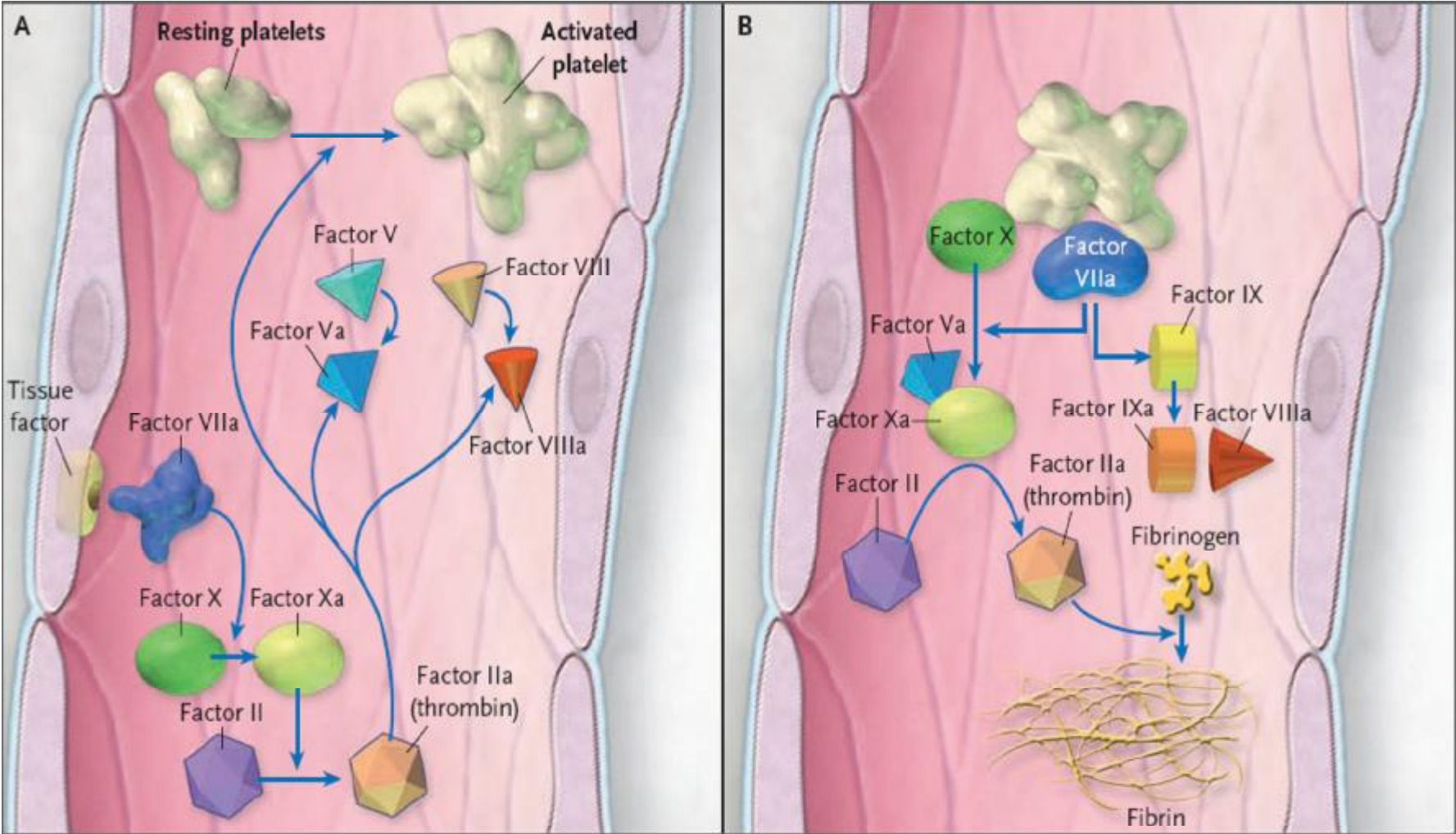
- Recentní studie?! Kontraverzní výsledky, především u nekomplikovaných KCH operací
- Pro podezření na možné vyšší riziko perioperačních komplikací v KCH (ARI , IM, iktus, CHF) v zámoří výrobce pozastavil marketing, pozastavena registrace
- V EU po přerušení studie BART v Kanadě pozastavena registrace
- Dokud doporučení EMEA nenabude statutu závaznosti pro členské státy, SÚKL zatím nepodnikl žádné opatření ohledně registrace přípravku Gordox, protože dostatečným praktickým opatřením v současné době je pozastavení dodávky Gordoxu na trh

## Management of bleeding following major trauma: a European guideline

R24

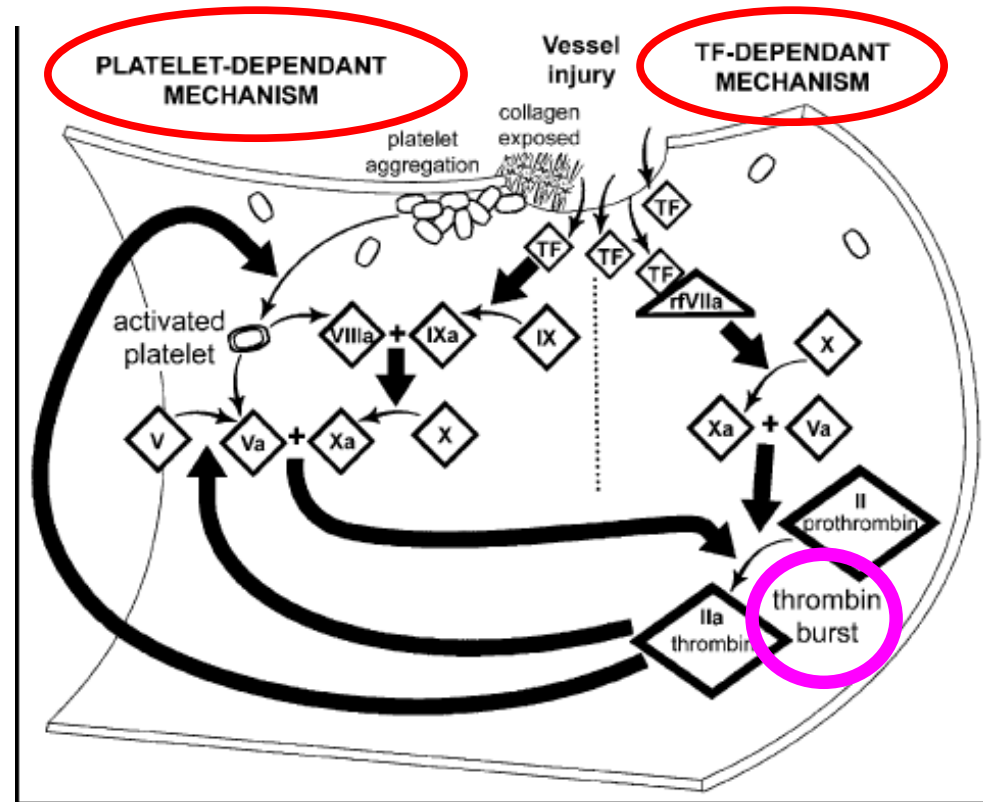
We suggest that the use of rFVIIa be considered if major bleeding in blunt trauma persists despite standard attempts to control bleeding and best practice use of blood components. We suggest an initial dose of 200 µg/kg followed by two 100 µg/kg doses administered at 1 and 3 h following the first dose. (Grade 2C)

# rfVIIa

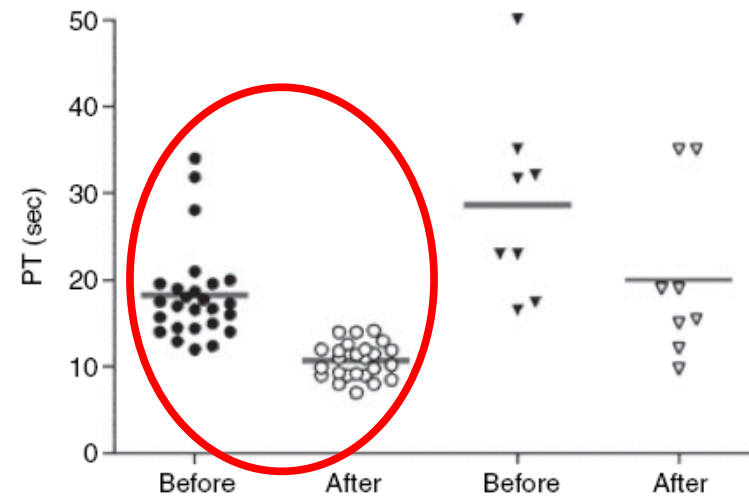
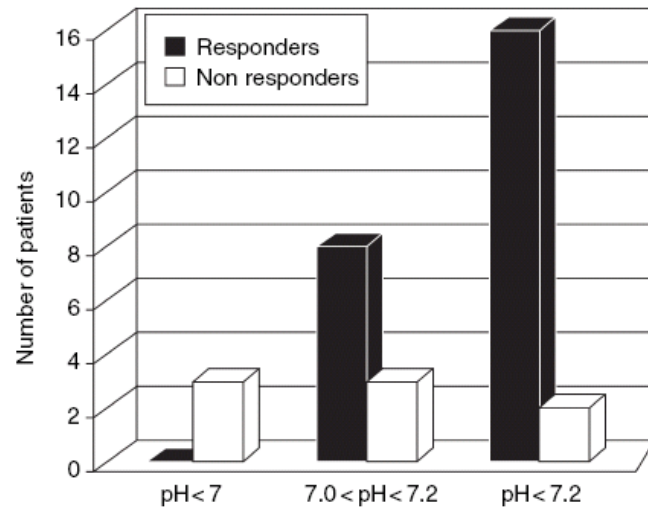
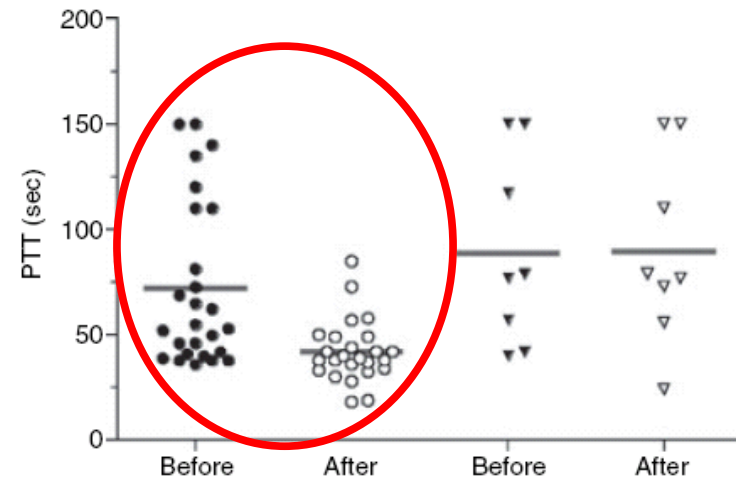
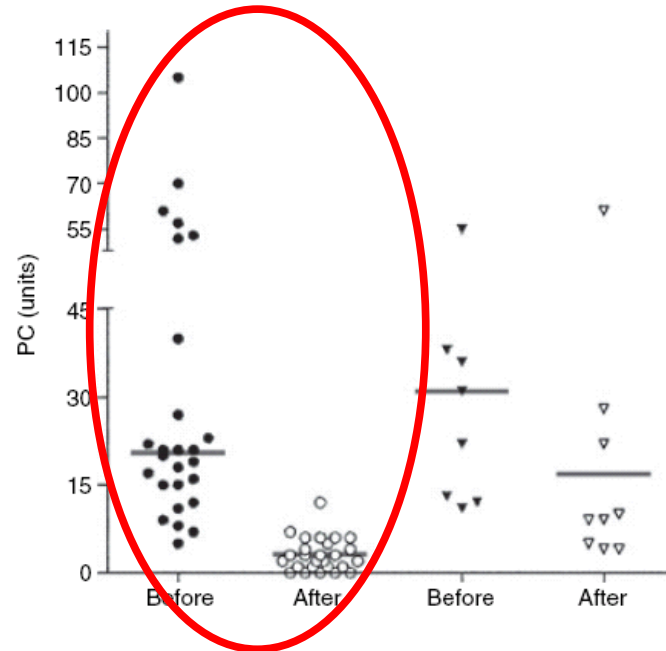


# Mechanismus účinku rfVIIa

- Působí na místě poranění, nikoliv systémově
- Interakce s TF ® aktivace faktoru X
- rfVIIa se váže na aktivované trombocyty a přímo aktivuje faktor X
- Tvorba trombinu, aktivace trombocytů a ostatních KF
- Další amplifikace tvorby trombinu a posléze tvorby koagula
- - stability trombu indukci tvorby TAFI

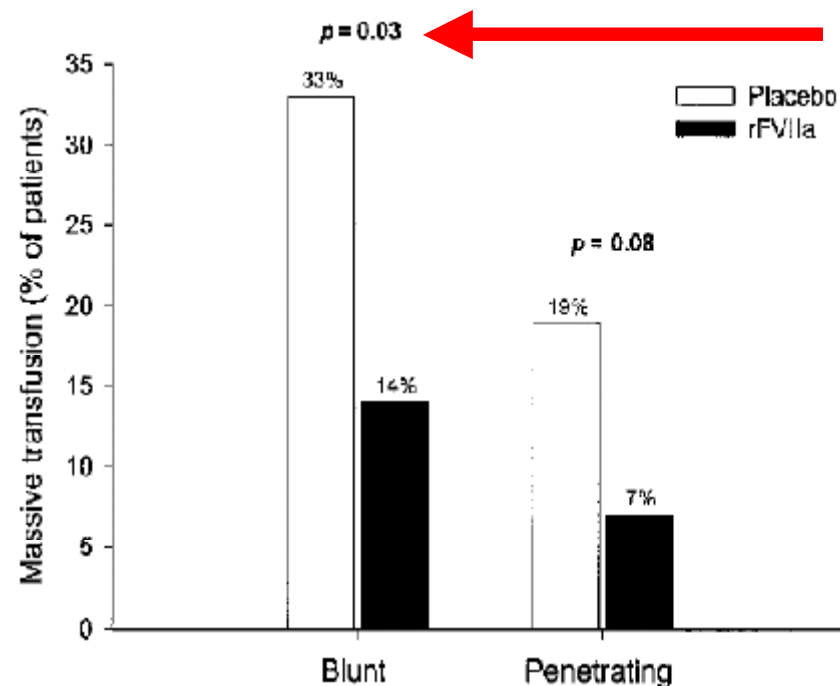


# Podávání rFVIIa u poraněných



# Recombinant Factor VIIa as Adjunctive Therapy for Bleeding Control in Severely Injured Trauma Patients: Two Parallel Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trials

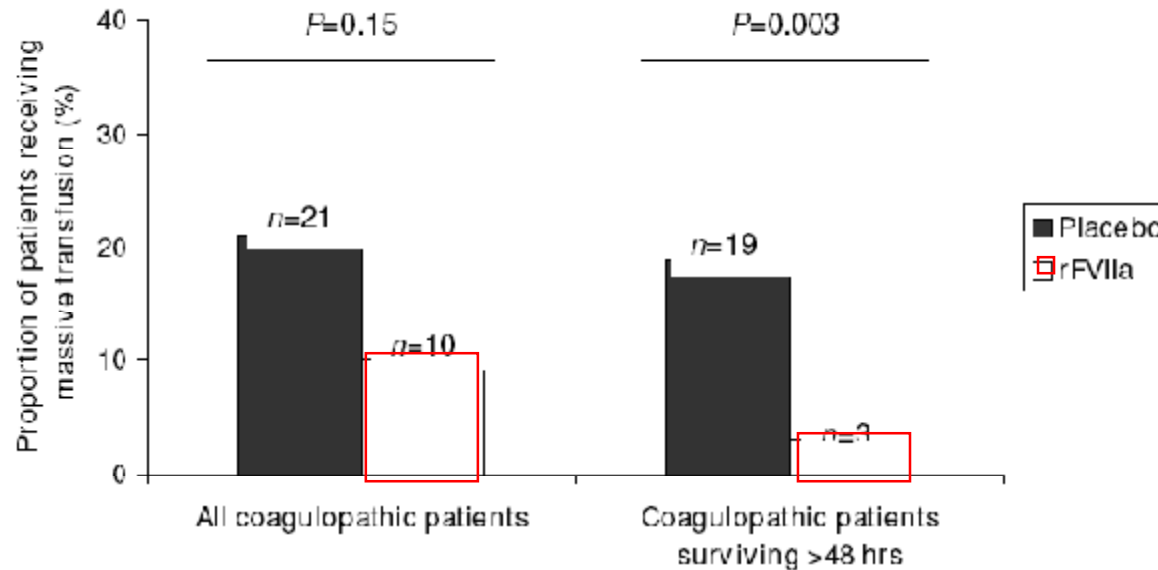
48-hour mortality	13 (18%)	13 (19%)	$p = 1.00$	10 (16%)	12 (17%)	$p = 1.00$
30-day mortality	22 (30%)	17 (25%)	$p = 0.58$	18 (28%)	17 (24%)	$p = 0.69$
Patients with critical complications within 30 days						
ARDS	12 (16%)	3 (4%)	$p = 0.03$	5 (8%)	4 (6%)	$p = 0.74$
MOF	9 (12%)	5 (7%)	$p = 0.41$	7 (11%)	2 (3%)	$p = 0.09$
Patients with ARDS, MOF or death	31 (42%)	20 (29%)	$p = 0.16$	22 (34%)	20 (29%)	$p = 0.57$
Ventilator-free days* (median and range)	13 (0-29)	17 (0-29)	$p = 0.43$	20 (0-29)	25 (0-29)	$p = 0.21$
ICU-free days* (median and range)	8 (0-29)	12 (0-29)	$p = 0.31$	18 (0-29)	23 (0-29)	$p = 0.34$



J Trauma.  
2005;59:8-18

# Recombinant activated factor VII as an adjunctive therapy for bleeding control in severe trauma patients with coagulopathy: subgroup analysis from two randomized trials

Critical Care 2006, 10:R178



- Trf RBC ↓ o 2,6 (p=0,02), u přežívajících >48h o 3,5 (p<0,001)

	rfVIIa	placebo	p
<b>FFP (ml)</b>	<b>660</b>	<b>1400</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Trombo (ml)</b>	<b>100</b>	<b>300</b>	<b>0,01</b>
<b>Masívní trf. (%)</b>	<b>6</b>	<b>29</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>MOF/ARDS (%)</b>	<b>3</b>	<b>20</b>	<b>0,004</b>
<b>Tromboembol.(%)</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>1,0</b>

# DCR – „hemostatic resuscitation“: armádní praxe

- Rychlé identifikace a ošetření zdroje krvácení, vyhnout se reoperacím pro krvácení
- Časné užití rFVIIa
- Od přijetí rekonstituovaná FFP
- ERM:FFP 1:1, trombo a kryoprecipitát
- (plná čerstvá krev ?)
- Výsledek?
  - Rychlejší normalizace INR, - krystaloidů, krystaloidy/ERM  $1,3 \pm 0,9 \rightarrow 0,4 \pm 1,1$ ; ERM/FFP  $2,3 \pm 1,8 \rightarrow 1,3 \pm 2,3$



## Plná čerstvá krev – „I rácká svoboda“

- 13% všech transfundovaných
- 1 jednotka PČK – hemostatický účinek 10 jednotek trombo
- 1 jednotka PČK – Hb  $90 \pm 26 \rightarrow 107 \pm 19$  g.l<sup>-1</sup>; INR  $2,0 \pm 1,1 \rightarrow 1,6 \pm 0,9$
- Používání PČK: absolutní snížení rizika úmrtí o 15%, relativní snížení o 39%

Děkuji za pozornost a hodně zdaru ..

