

Masivní krvácení

- správná transfúzní strategie



Stibor B.

ICU, Landesklinikum Baden bei Wien, Austria

Masivní krvácení

- *správná transfúzní strategie*

no conflict of interest



Stibor B.

ICU, Landeskrankenhaus Baden bei Wien, Austria

přehled

1. masivní krvácení – příčiny, charakteristika
2. diagnostika, monitorace
3. trombelastografie
4. měření funkce trombocytů
5. nová perorální antikoagulancia
6. zásady terapie
7. transfúzní přípravky
8. krevní deriváty

***masivní
krváčení***

definice

život ohrožující krvácení

masivní krvácení

- ztráta **100%** objemu krve v průběhu **24h**
- ztráta **50%** objemu krve v průběhu **3h**
- ztráta krve **150 ml/min** po dobu \geq **20 min**

krvácení v lokalizaci ohrožující život

- např. CNS

příčiny

masivní krvácení

trauma

peripartální krvácení

netraumatické ruptury velkých cév

perioperační (iatrogenní)

...

charakteristika

masivní krvácení

vysoké riziko **úmrtí** (mnohdy z „plného zdraví“)

doprovodná **koagulopatie**

časová tíseň

dynamicky probíhající událost

problematická **diagnostika**

riziko terapeutických **pochybení**

finančně nákladné

***diagnostika
a monitorace***

problémy diagnostiky

masivní krvácení

ne všechny metody jsou **dostupné**

- TEG, ROTEM, VerifyNow, ...

výsledky získáváme s časovým **zpožděním**

výsledky získáváme pro jiné **pH** a **těl. teplotu**

nemožnost měřit účinek **nových farmak**

- NOAK, ...



trombelastografie

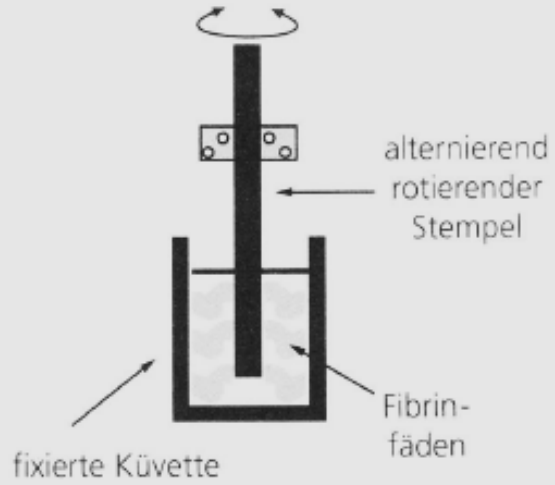


trombelastografie

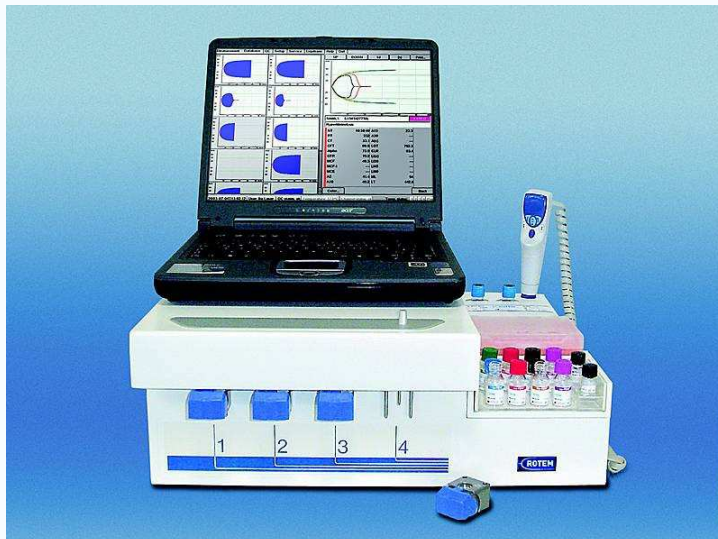
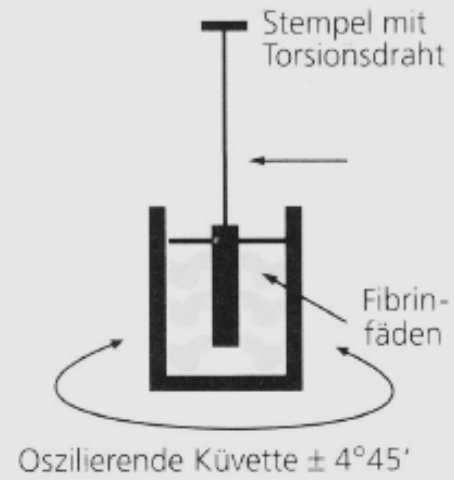
- ✓ kontinuální měření viskoelastických vlastností krevního koagula
- ✓ používána cca 60 let
- ✓ výhody:
 - komplexní vyšetření koagulace
 - dynamické vyšetření koagulace
 - *bed-side*, výsledky již za 3-30 min
 - možnost vyšetření i po aplikaci heparinu

ROTEM

Oszillierender Stempel $\pm 4^{\circ}45'$



TEG



***měření funkce
trombocytů***



PFA-100®



Durchflusszytometrie



Born-Aggregation



Accumetrics®



VerifyNow[®]



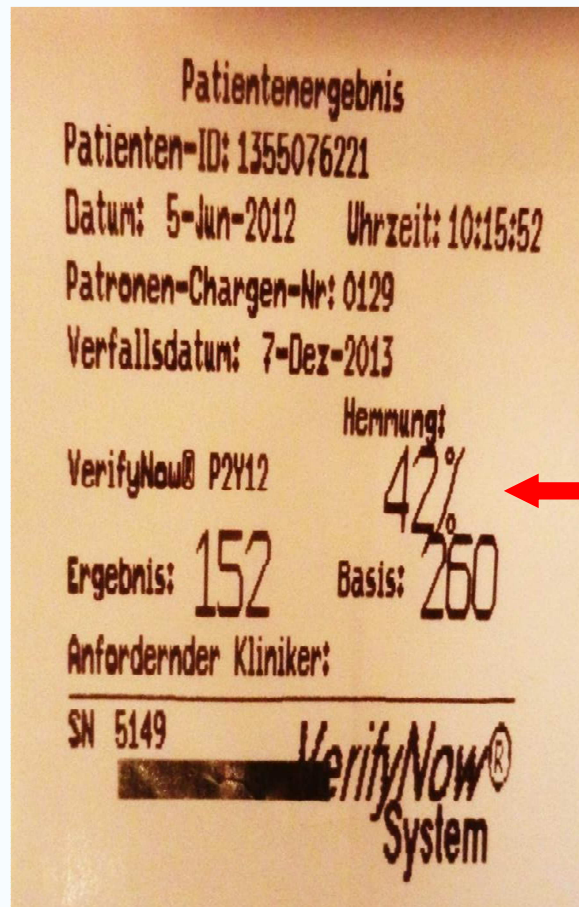
P2Y12 inhibitors

- ✓ *clopidogrel, prasugrel, ticagrerol...*
- ✓ často používaná antiagregační terapie (+ASS)
- ✓ indikace: ACS, PCI, iCMP...
- ✓ ireverzibilně blokuje *P2Y12* receptor trombocytů
- ✓ v játrech metabolizovány na aktivní látky

krváčení

trombóza

VerifyNow®



- ✓ krvácivý stav způsoben působením *P2Y12* inhibitorů?
- ✓ je možné provést svodnou či regionální anestézii?
- ✓ je pac. dostatečně inhibován?

***nová perorální
antikoagulancia***

NOAC new oral anticoagulants

„stará“ orální antikoagulancia

- antagonisté vitamínu K

„nová“ orální antikoagulancia

- přímé inhibitory trombinu
- inhibitory faktoru Xa

direct thrombin - inhibitors

dabigatran

Pradaxa[®]

argatroban*

Argatra[®]

bivaluridin*

Angiox[®]

Factor Xa - inhibitors

rivaroxaban

Xarelto[®]

apixaban

Eliquis[®]

edoxaban

Lixiana[®]

betrixaban

APEX study

eribaxaban

codename

	„stará“	„nová“
profylaxe CMP, PE, úmrtí	prokázaný účinek	účinek v.s. lepší
komplikace (krvácení)	dobře známé	v.s. nižší (ICH)
dávkování	variabilní	konstantní
onset/offset	pomalé	rychlé
bridging	zpravidla třeba	zpravidla netřeba
monitorace účinku	potřeba (snadná)	není třeba (velmi obtížná)
lékové interakce	vysoká	nízká
antidotum	vitamín K	není
dlouholeté zkušenosti	ano	nejsou
cena	+	++++

NOAC



- ✓ **velká výhoda:**
standardní účinek **bez** nutnosti monitorace
- ✓ **velká nevýhoda:**
nejsou standardní **monitorovací** testy
nejsou specifická **antidota**

new oral anticoagulants

	Quick	INR	PTT	thrombin	fibrinogen
dabigatran	↓	↑	↑	↑↑↑	--
rivaroxaban	↓↓	↑↑	↑↑	--	--

***zásady
terapie***

terapeutický postup**krevní deriváty a TP**

zástava krvácení

EBR

emergency call to BB

FFP

permisivní hypotenze

PLT

rozšířená diagnostika

fibrinogen

korekce pH

PPSB

normotermie

rFVIIa

calcium

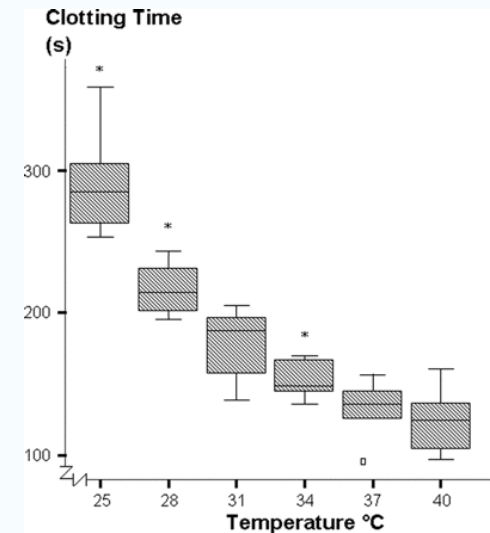
tranexam acid

antitrombin

***koagulace
a tělesná teplota***

hypotermie

- ✓ zejména při **< 35 °C**
- ✓ ***pooling* trombocytů** v játrech a slezině (reverzibilní)
- ✓ porucha funkce **koagulačních faktorů**
- ✓ porucha funkce **trombocytů**



CAVE: koagulační testy prováděny při 37 °C !

hypotermie

výsledky testů
neodpovídají
realitě !

je nutno
udržovat
normotermii !



***koagulace
a pH***

acidóza

- ✓ aktivita enzymů těsně vázána na pH
- ✓ příčiny:
 - metabolická acidóza
 - transfúzní terapie (CPDA-1)
 - iatrogenně (NaCl), ...
- ✓ acidóza ↑ **mortalitu** *per se* (trauma patients)
- ✓ vliv na účinek léků (rFVIIA)

acidóza

lethal triad:

hypothermie + acidosis + coagulopathie !

correction:

at pH > 7,20



EBR



EBR

Erythrocytes

Recommendation 17 We recommend a target haemoglobin (Hb) of 7 to 9 g/dl. (Grade 1C)

Despite the lack of high-level scientific evidence for a specific Hb transfusion trigger in patients with TBI, these patients are currently transfused in many centres to achieve a Hb of approximately 10 g/dl [222]. This might



FFP



FFP

- ✓ obsahuje faktory vč. inhibitorů v rovnováze
- ✓ 1 dárce, -30°C, 4 měsíce karanténa
- ✓ aplikace zpravidla po **4-6 EBR**
(při pokračujícím krvácení)
- ✓ dávka: **15-20 ml.kg⁻¹ (4-6 TU!!!)**
- ✓ čím větší krevní ztráta, tím více stoupá poměr FFP:EBR až k 1:1
- ✓ lyofilizovaná forma – brzy na trhu
(Bux et al. *Transfusion*:2013;10)



PLT



PLT

Platelets

Recommendation 28 We recommend that platelets be administered to maintain a platelet count above $50 \times 10^9/l$. (Grade 1C)

We suggest maintenance of a platelet count above $100 \times 10^9/l$ in patients with ongoing bleeding and/or TBI. (Grade 2C)

We suggest an initial dose of four to eight single platelet units or one aphaeresis pack. (Grade 2C)

***kyselina
tranexamová***

tranexam acid

- ✓ syntetický analog lysinu
- ✓ kompetitivní inhibitor plasminogenu
- ✓ inhibitor hyperfibrinolýzu
- ✓ poločas cca 120 min.

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

CRASH-2 trial collaborators*

Lancet 2010, 376:23-32.

Antifibrinolytic agents

Recommendation 24 We recommend that tranexamic acid be administered as early as possible to the trauma patient who is bleeding or at risk of significant hemorrhage at a loading dose of 1 g infused over 10 minutes, followed by an intravenous infusion of 1 g over 8 h. (Grade 1A)

We recommend that tranexamic acid be administered to the bleeding trauma patient within 3 h after injury. (Grade 1B)

We suggest that protocols for the management of bleeding patients consider administration of the first dose of tranexamic acid en route to the hospital. (Grade 2C)



kalcium



kalciium

- ✓ faktor **IV**
- ✓ $i\text{Ca}^{2+}$ **1,1-1,3** mmol.l⁻¹
- ✓ vázáno protisrážlivým roztokem CPDA-1
- ✓ $<0,9$ mmol.l⁻¹ způsobuje koagulopatii a trombocytopatii
- ✓ u krvácivých stavů: $i\text{Ca}^{2+} > \mathbf{1,0}$ mmol.l⁻¹

kalcium

calcium
gluconicum

calcium
gluconicum

90 mg Ca
(2,2 mmol)

calcium
chloratum

183 mg Ca
(4,56 mmol)

***koncentráty
protrombinového
komplexu***

PPSB

- ✓ *Prothrombin Complex Concentrate*
- ✓ **FII, VII, IX, X**
- ✓ + fakult. protein C,S, antitrombin, heparin
- ✓ účinné zejména u antagonistů vit. K
- ✓ PPSB 1 IE/kg t. hm. zvýší aktivitu koagulačních faktorů cca o 1%
- ✓ počáteční dávka: cca 20-40 IE/kg t. hm.
- ✓ *KI: hemofilie A,B, hyperfibrinolýza, HIT*

PPSB

factors II, VII, IX, X

	proteins C,S	antithrombin	heparin
Cofact	-	-	-
Octaplex	+	-	+
Prothromplex	-	-	+
Beriplex	+	+	+



fibrinogen



fibrinogen

- ✓ faktor **I**
- ✓ traumata, peripartální krvácení
- ✓ cíl při masivním krvácení: **1,5-2 g.l⁻¹**
- ✓ úvodní dávka: min. 40 mg.kg⁻¹ t.hm. (**2-4 g**)!
- ✓ není-li k dispozici koncentrát, tak transfúzní přípravky se ↑obsahem Fibr (kryoprotein) a FFP



***rekombinantní
aktivovaný
faktor VII***

rFVIIa

- ✓ *Novoseven*[®]
- ✓ termostabilní 1,2,5,8 mg balení
- ✓ co nejdříve při selhání standardních postupů
- ✓ úvodní dávka **90-120** mg.kg⁻¹ t.hm.
- ✓ kromě hemofilie *off-label* indikace (*worldwide!*)



rFVIIa

Podmínky optimálního účinku

fibrinogen	> 0,5-1 g.l ⁻¹
hemoglobin	> 60 g.l ⁻¹
trombocyty	> 50-100 tis.
pH	> 7,20
normotermie	> 36,0 °C



antitrombin



antitrombin

- ✓ *antithrombin (AT)*; dříve AT III (do r. 1993)
- ✓ *Atenativ, Kybernin, Anbinex...*
- ✓ nejmocnější přirozený **inhibitor** koag. faktorů
- ✓ inhibuje serinové proteinázy
- ✓ inhibuje účinek **trombinu**
- ✓ bez antitrombinu je **heparin** neúčinný

má se substituovat u těžkého krvácení
při jeho při nízkých hladinách ?

antitrombin

massive bleeding:

- aplikace **není** doporučována
- obava ze **zhoršení krvácení**

substituce FFP

- **1 ml FFP** obsahuje cca **1 IU AT !**

Materialbez.	MENGEABC	Betrag
t SIMDAX INF-LSG KONZ DSTFL 2,5MG/ML 5ML	104,000	70.683,60
t ECALTA DSTFL 100MG PLV 30ML	190,000	69.398,00
t ZZSTR13 (21012613) HUMANALBUMIN-BEHRING INF-FL 20% 100ML	2.438,000	57.868,18
t DEXDOR AMP 100µG/ML 2ML 5ST	2.095,000	44.387,77
t MYCAMINE PLV HERST INFLSG 100MG	104,000	38.433,50
t TYGACIL PULVER 50MG INF-LSG DSTFL 10ST	732,000	35.150,64
t STARTONYL AMP 125MG/ML 8ML 5ST	1.145,000	32.542,27
t ZYVOXID INF-LSG 2MG/ML BEUTEL 300ML 10ST	550,000	29.378,17
t DORIBAX PULVER INF-LSG DSTFL 500MG 10ST	1.520,000	25.056,29
t <u>HAEMOCOMPLETTAN-P DSTFL 1G</u>	101,000	<u>24.745,00</u>
t PRISMOCITRATE LSG 18/0 5000ML 2ST	1.220,000	23.312,78
t <u>FIBROGAMMIN P PLASMA TRSTAMP+IM 1250E</u>	35,000	<u>20.580,00</u>
t TRIMIX NEPHRO 700ML 6ST	612,000	20.331,87
t PHOXILIUM HF-LÖSUNG 1,2MMOL/L PHOSHAT 5L 2ST	1.520,000	20.243,50
t FERINJECT INJ-LSG 50MG/ML 10ML 5ST	130,000	18.020,93
t <u>NOVOSEVEN PULV INJFL 250KIE 5MG</u>	5,000	<u>16.706,26</u>
t <u>OCTAPLEX PLV+LSGM INJLSG 500IE</u>	168,000	<u>15.555,12</u>
t ZZSTR13 (21016523) COLISTIN-FOREST TR-STAMP+LSGM 60ST	480,000	14.238,67
t DIPEPTIVEN INF-LSG KONZ 100ML 10ST	550,000	13.771,45
t INVANZ 1G PULVER DSTFL 20ML	324,000	13.679,08
t SMOFKABIVEN ZENTRAL EMULSION ELEKTROLYTFREI 986ML 4ST	552,000	13.551,08
t <u>NOVOSEVEN PULV INJFL 100KIE 2MG</u>	10,000	<u>13.365,00</u>
t PENTAGLOBIN I.V. INF-FL 100ML	32,000	10.559,53
t SELENASE STAMP 500MCG 10ML 10ST	1.630,000	9.541,46

the most common reason for
insufficient therapy:

blood products administered **too late**
and in **insufficient** quantities





Cicero

„Don't speak longer in
public
than you can make love in
private.“

...děkuji Vám za pozornost

