



## Dagmar Seidlová

ARO II pracoviště reprodukční medicíny

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

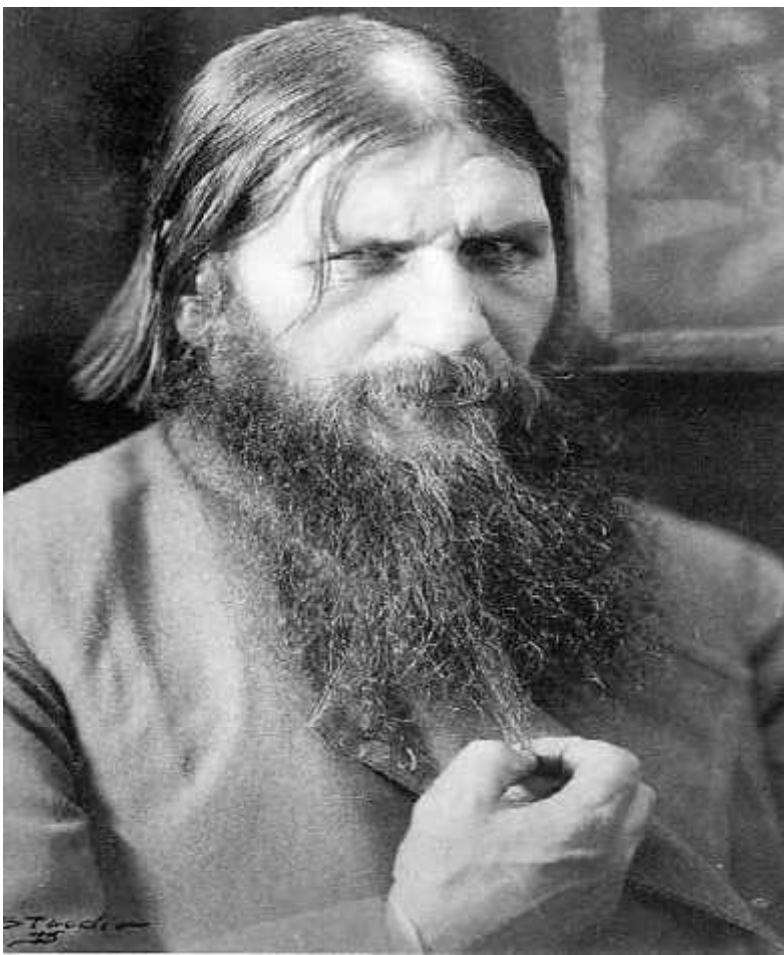
Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity Brno,

Fakultní nemocnice Brno

*dseidlova@fnbrno.cz*



# Život Ohrožující Krvácení



Wikipedia:

Skutečnost, která měla zůstat před veřejností utajena, byla vážná nemoc následníka trůnu [Alexeje Nikolajeviče \(1904–1918\)](#). Tento malý chlapec trpěl totiž zákeřnou [hemofilií](#), jakékoli sebemenší poranění mu mohlo způsobit dlouhodobé krvácení.

Roku [1909](#) měl [carevič](#) malou nehodu, která mu však v souvislosti s jeho chorobou velmi přitížila. Nikdo si nevěděl rady. Nakonec byl povolán sám Rasputin, kterému se podařilo svými modlitbami a hypnotickými schopnostmi chlapce uzdravit. Je otázka, zda-li to byla pouhá náhoda, či zda měl Rasputin opravdu takový léčitelství dar. Důležité je ale to, že od té doby mu byli car s carevnou velmi nakloněni a nedali na něj dopustit.

# **ŽOK je problém pro chirurga – gynekologa – oš. lékaře**



# ŽOK je problém pro anesteziologa



XII

XIIa

*Vnitřní systém*

TFPI

*Zevní systém*

**TF**

VII

XI

XIa

IX

IXa + VIIIa + PI

VIIIa

*iniciace*

AT  
PC+TM

APC

X

Xa + Va + PI

XIII

*amplifikace*

**IIa**

XIIIa

*propagace*

Agregace destiček

Ebg

Fs

Fi

PAF

TAFI

*Primární hemostáza*

Plg

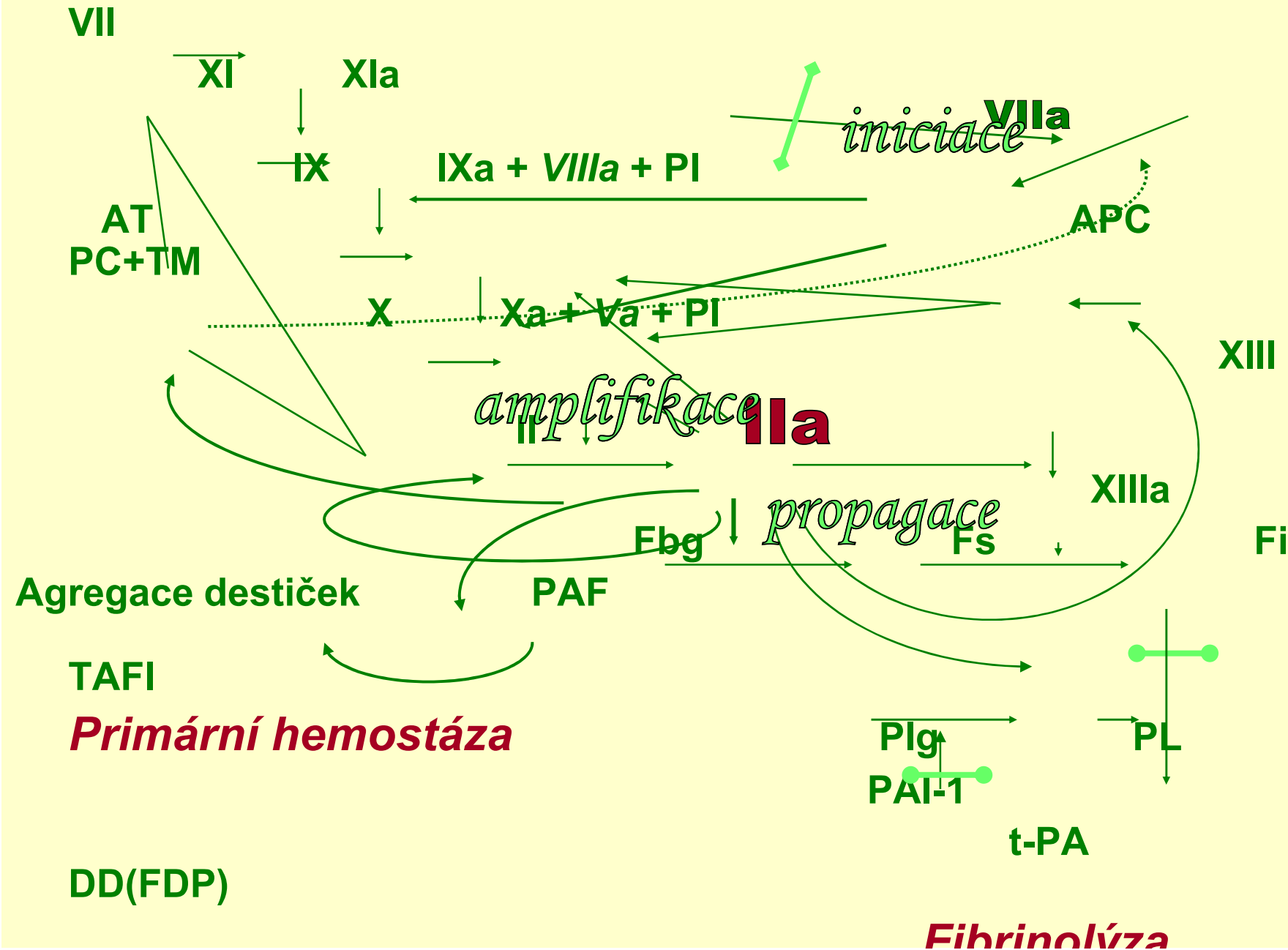
PL

PAI-1

t-PA

DD(FDP)

*Fibrinolýza*



**Motto**

**Snadnější je prevence rozvoje ŽOK než  
léčba hemorrhagie a pokud krvácení  
nastane, je nutný jasný plán**



# Osnova

- fyziologie krevního srážení
- monitorace
- definice ŽOK
- terapie ŽOK , nová doporučení
- hemostatická terapie
- PPH guidelines a otázky?
- závěry pro praxi

# Osnova

- fyziologie krevního srážení
- monitorace
- definice ŽOK
- terapie ŽOK , nová doporučení
- hemostatická terapie
- PPH guidelines a otázky?
- závěry pro praxi



XII

XIIa *Vnitřní systém*

TFPI

*Zevní systém*

**TF**

VII

XI

XIa

*iniciace*

VIIa

IXa + VIIIa + PI

APC

AT  
PC+TM

IX

X

Xa + Va + PI

XIII

*amplifikace*

**IIa**

XIIIa

Fi

Agregace destiček

*propagace*

Ebg

Fs

PAF

TAFI

*Primární hemostáza*

Plg

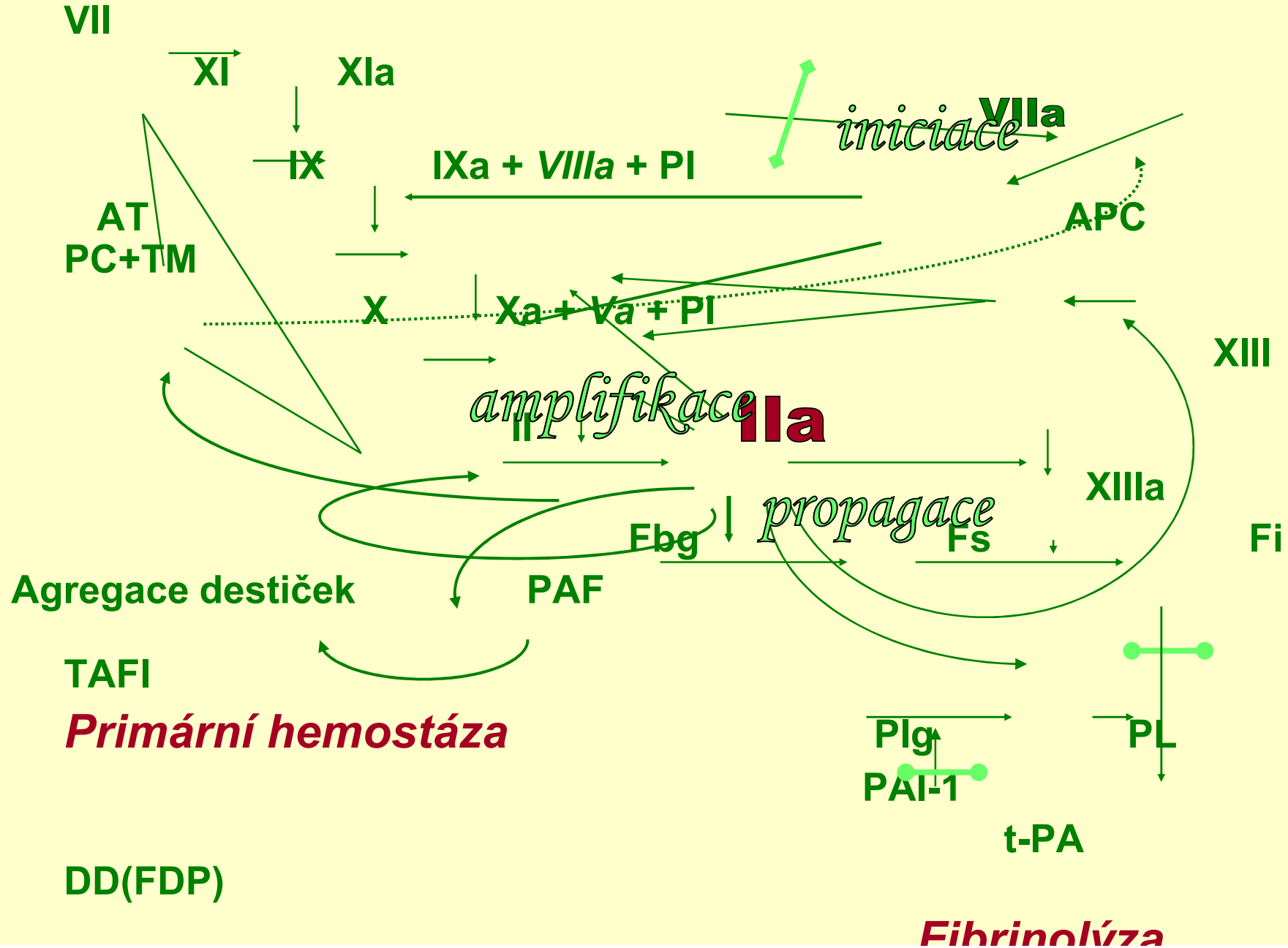
PL

PAI-1

t-PA

DD(FDP)

*Fibrinolýza*



# TF

- dříve tkáňový tromboplastin, dnes rozpoznávaný jako CD142
- membránový glykoprotein
- extravaskulární TF („perivaskulární hemostatický obal“ - myocyty, fibroblasty)
- intravaskulární TF (monocyty, nádorové b-ky, prokoagulační mikropartikule - PMP)
- komplex TF/FVIIa → FX, FIX, FVII

# Koagulační kaskáda

- **Iniciace:** poranění - TF + FVIIa
- tím aktivace FIX a FX
- .....FXa + FVa(trombo)
- **Amplifikace:**....FII na FIIa
- ... tím aktivace FVIII, FV, FXI. FXIa konvertuje FIX na FIXa.
- ..... aktivované destičky váží FVa, FVIIIa a FIXa
- **Propagace:** FVIIIa-FIXa aktivuje FX(trombo)
- .. Xa v součinnosti s FVa přemění velké množství protrombinu na trombin
- .... Trombinová exploze způsobí masivní přeměnu fibrinogenu na fibrin a vytvoření stabilní sraženiny

# Koagulace

- **Pro tvorbu stabilní hemostatické zátky rezistentní k předčasné fibrinolýze je nutné dostatečné množství trombinu.**
- **Pro jeho vznik je nezbytný dostatek koagulačních faktorů, kde klíčovou roli představuje dostatečná hladina fibrinogenu.**

# Osnova

- fyziologie krevního srážení
- monitorace
- definice ŽOK
- terapie ŽOK , nová doporučení
- hemostatická terapie
- PPH guidelines a otázky?
- závěry pro praxi

# Monitorace krevního srážení

- stanovení času potřebného k vytvoření fibrinového vlákna měřeného od přidání startovací reagensie k testovanému vzorku

# Protrombinový čas:: *PT, INR*

- *ukazuje aktivitu FVII, FX, FII, FV a fibrinogen*

*v sekundách, jako poměr časů, v procentech koagulační aktivity a v INR*

*prodloužení: nedostatek vitamínu K, léčbu jeho antagonisty, předávkování heparinem*

*Aktivovaný parciální*  
*tromboplastinový čas APTT*

*prodloužení:*

- nedostatek **FXII, FXI, FIX, FVIII**
- současně prodloužené **PT:**

**FX, FV, FII a fibrinogenu**



# *Trombinový čas TT*

*štěpení fibrinogenu*

*prodloužení:*

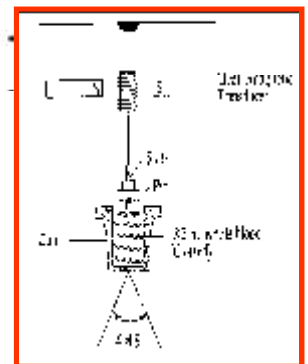
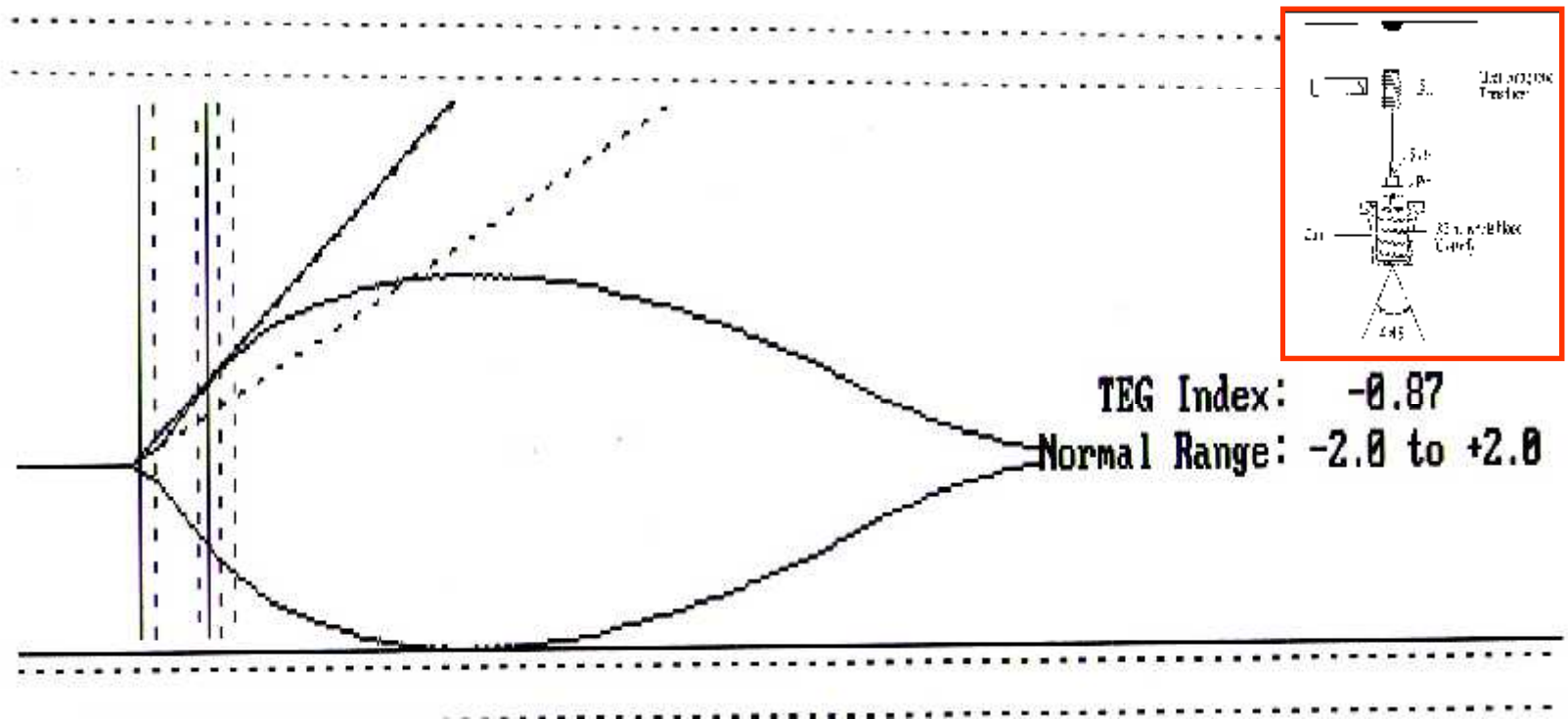
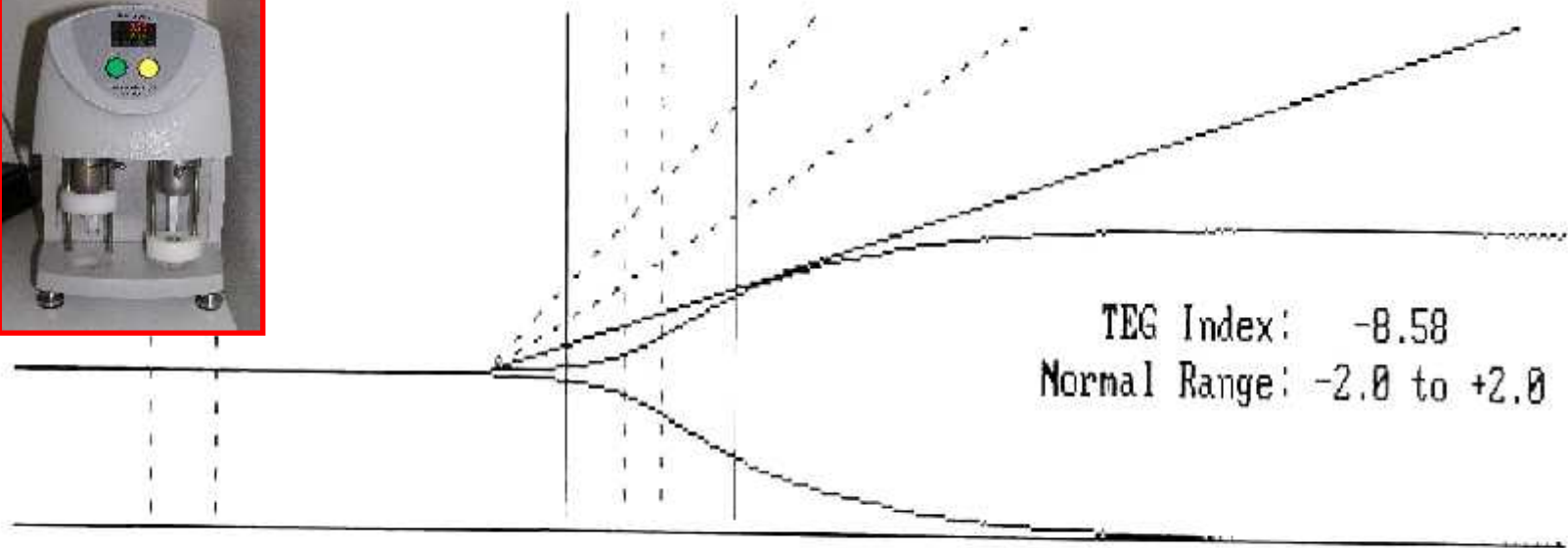
**u poruch fibrinogenu, léčby heparinem,  
v přítomnosti patologických inhibitorů  
(např. u myelomu)**

**pozor i u hypoalbuminemie**

- Hladina fibrinogenu (metoda dle Clause): zásadní význam pro proces srážení ...nad 2g/l
- Vyšetření D-Dimerů: štěpné produkty fibrinu .... aktivace fibrinolýzy  
DIC nebo TEN

# *Globální monitorace tvorby koagula* *(bioimpedanční metoda)*

- TEG, SONOCLOT, ROTEM : bed-side
- celý průběh tvorby krevní sraženiny i fázi fibrinolýzy
- + reagensie: jednotlivé fáze, hl. fibrinogenu, trombo, fibrinolýza



# Monitorace krevního srážení

- stanovení času potřebného k vytvoření fibrinového vlákna.....

- V LABORATOŘI..... tedy za určitý čas

**ZA FYZIOLOGICKÉ TEPLoty**

nebo bed-side ..... za určitý čas

- **CAVE!!!** rutinní koagulační testy prováděny za teploty odpovídající normální tělesné teplotě → nereflektují stupeň hemostatické poruchy vznikající in vivo při hypotermii
- odrážejí stav koagulace v době, kdy byly odebrány, nikoli v čase, kdy dostáváme výsledky.

# Osnova

- fyziologie krevního srážení
- monitorace
- definice ŽOK
- terapie ŽOK , nová doporučení
- hemostatická terapie
- PPH guidelines a otázky?
- závěry pro praxi

# Život Ohrožující Krvácení

- stav organismu, kdy krevní ztráta je natolik rychlá a závažná, že bezprostředně ohrožuje život jedince a bez intenzivní léčby vede k jeho smrti.
- autoregulační mechanismy reakce organismu na krevní ztrátu se vyčerpají a nepoměr mezi kapacitou a náplní krevního řečiště vyústí v tkáňovou hypoperfúzi
- a/nebo krvácení samotné zasáhne a poškodí životně důležitý orgán



# Život Ohrožující Krvácení

ztráta jednoho celého krevního volumu  
během 24 hodin

50% ztráta krevního volumu během 3  
hodin

krevní ztráta narůstající rychlostí  
150ml/min.

krvácení do životně důležitého orgánu

# Co to znamená ve skutečnosti !?

- ztráta jednoho celého krevního volumu během 24 hodin  
→ **4 ml/min.**
- 50% ztráta krevního volumu během 3 hodin  
→ **14 ml/min.**
- → **150 ml/min....exsanguinace za 30min**

**zcela rozdílný typ krvácení, kdy velikost  
krevní ztráty za časovou jednotku je  
velmi odlišná,**

**tomu odpovídá i různá míra a rychlost  
alterace celkového stavu pacienta,**

**z čehož vyplývá naléhavost řešení  
vyžadující v různých situacích adekvátní  
přístup**

## Dále ..

- Za neztížitelné ŽOK lze označit krvácení neřešitelné standardními postupy.
- Pro posouzení závažnosti krvácení a poruchy koagulace je rozhodující klinický stav spolu s výsledky laboratorních vyšetření.
- Existence normálních laboratorních hodnot krevního srážení nevyklučuje závažnou klinickou poruchu koagulace.

# Fakta

- **Jen 9% poraněných vyžaduje transfúze a krevní deriváty**
- **2,6% poraněných spotřebuje 72% ery, 95% MP a 75% trombocytů**
  - ISS ~32, úmrtnost 38%
- **Vyšší počet trf → vyšší četnost MOF, infekce**
- **Možnost ošetřit zdroj krvácení je hlavní determinantou přežití**

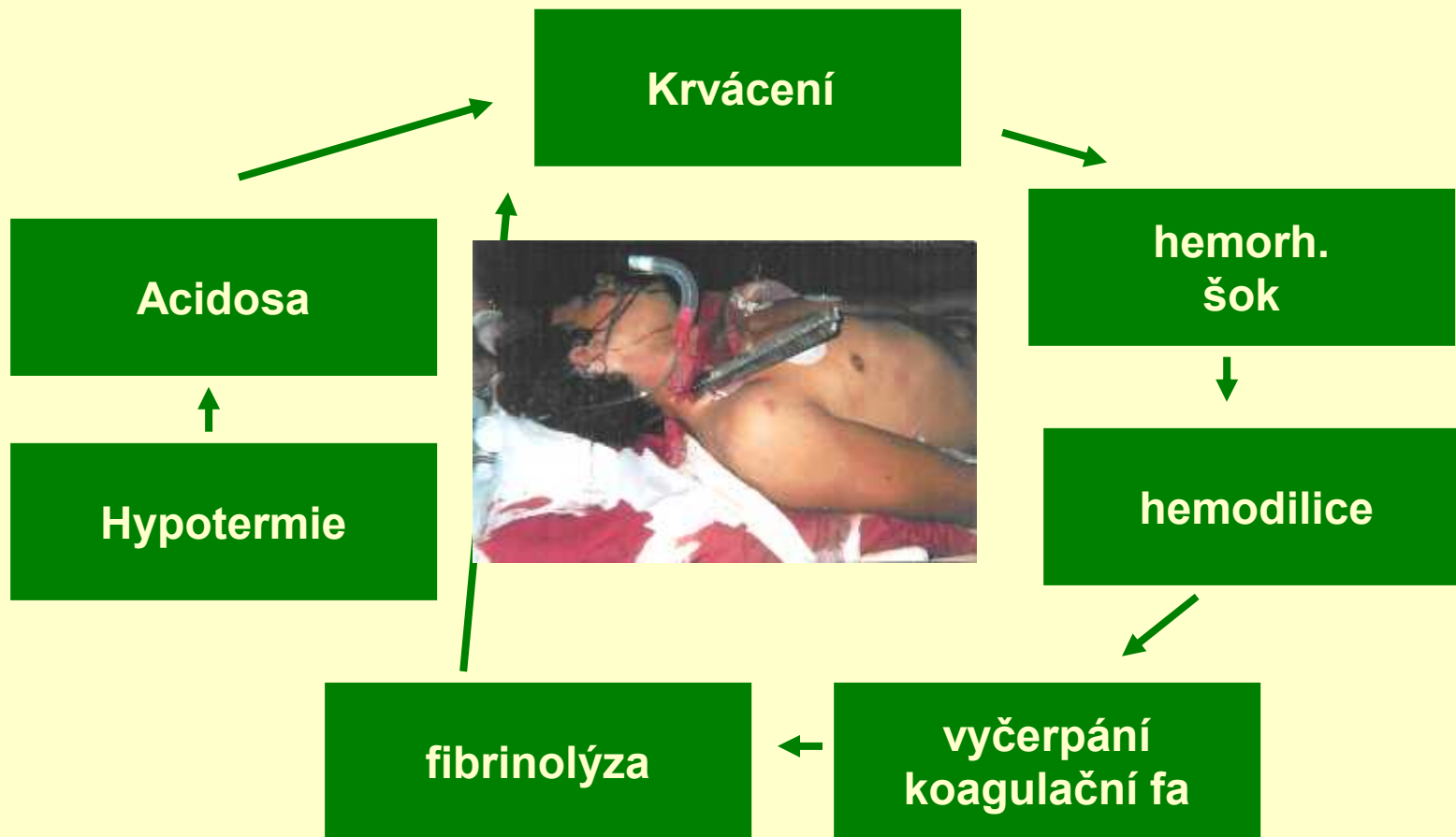
Curr Opin Haemat 2005, 12: 488-92

- **37% zemřelých v důsledku úrazu vykreváci (2. příčina úmrtí dle četnosti)**

Curr Opin Crit Care 2005; 11:590-97

# ŽOK epidemiologie

- 60% trauma (nejčastější příčina smrti u mužů do 45 let.... jedna třetina z nich vykrvácí)
- Časná poúrazová koagulopatie se vyskytuje až u 36%
- porodnictví
- chirurgie: kardio, spondylo, cévní, urologie, transplantace, ...



# Koagulopatie u ŽOK

- dojde k vyčerpání kapacity normálních koagulačních procesů
- příčiny multifaktoriální navzájem ovlivněné
- zahrnují diluci a redukci koagulačních faktorů a destiček, dysfunkci destiček a koagulačního systému, ovlivnění koagulačního systému podáním množství koloidů, zvýšenou fibrinolýzu a hypokalcemii.
- Celá situace je akcentována změnami v procesech koagulace probíhajícími v hypotermii a acidose



# *Hypotermie*

- pokles teploty tělesného jádra pod 35 stupňů C
- Aktivita enzymů klesá o 50% při snížení tělesné teploty o 10 stupňů
- zhoršení adhezibility a agregability trombocytů
- Hypotermie indukuje fybrinolytické procesy

# *Acidosa*

- **Při poklesu pH od 7.4 do 7.0 je redukována aktivita komplexů tkáňový faktor – FVIIa a FXa – FVa až o 70%**
- **pokles hladiny fibrinogenu o 20%**
- **inhibice generace trombinu**

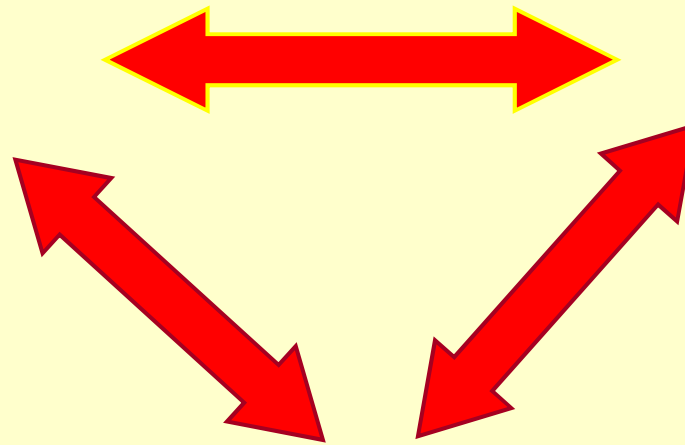
# Smrtící trias

## hypotermie

- Arytmie, ↓ CO
- Posun dis. Hb
- Koagulopatie

## acidóza

- Arytmie, ↓ CO
- Koagulopatie



## koagulopatie

- Krevní ztráty
- Šok, acidóza
- Hypotermie

# *Anemie*

- **Erytrocyty obsahují adenosindifosfát, který je schopen aktivovat trombocyty**
- **Za normálních okolností se proud erytrocytů maximálně soustředuje doprostřed cévy a tím jsou trombocyty vytlačovány na její okraj**
- **redukce hematokritu o 15% vede k prodloužení koagulačních časů o 60%**
- pokles hematokritu o více jak 20% významně snižuje agregaci a adhezi trombocytů a projeví se klinicky stejně jako pokles trombocytů pod

20 000/mm<sup>3</sup>

# Náhrada erytrocytů je významná součást postupů podpory krevního srážení

- ↓ hkr působí reverzibilní dysfunkci trombo
  - *Duke WW: The relation of blood platelets to hemorrhagic disease. JAMA 1910;60:1183-92*
- Membrány ery obsahují elastázu, aktivace fIX
- „Vytěsnění“ trombo k cévní stěně, kde snáze vzniká primární destičková zátka
- Urychlení tvorby trombinu, modifikace účinnosti aktivovaných trombo
- Optimální hkr?! Pravděpodobně  $\geq 0,35$

## *Hyperfibrinolýza a konsumpční koagulopatie (TIC)*

- **Velké poškození tkání vede k aktivaci koagulace se spotřebou koagulačních faktorů a destiček**
- **Aktivace koagulačního procesu vyústí v aktivaci fybrinolýzy, někdy až s hyperfybrinolýzou**

# *Diluční koagulopatie*

- **snížení koncentrace přirozených složek krve vlivem aplikace náhradních roztoků**
- **způsobena prostou dilucí koagulačních faktorů a destiček infúzemi velkým množstvím podaných krystaloidů a koloidů nebo krevních elementů k zajištění dostatečného volumu krevního řečiště**

# ŽOK V PORODNICTVÍ

- fyziologické změny u těhotných
- *koagulopatie* po velké krevní ztrátě z jakékoli příčiny a následném razantním doplnění objemu náhradními roztoky
- Při *DIC* po embolii plodovou vodou, trombembolii, sepsi
- Při *koagulopatii* při HELLP sy, vrozených poruchách krevní srážlivosti, atd.



# **ŽOK V PORODNICTVÍ = PPH** **(peripartal haemorrhage)**

- **další fa:**
- **medikamenty: hepariny, uterolytika, betablokátory, uterotonika,**
- **onemocnění související s graviditou: HELLP sy, preeklampsie...**
- **předchorobí: koagulopatie, ...**

# **Advanced bleeding care 2005**

- Vincent JL, Rossaint RB, Ozier YZDD, Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding - a European perspective. *Critical care* 2006; vol. 10, no. 4:120.
- Blatný J, Cvachovec K, Černý V, Kasal E, Penka M, Salaj P, Višňa P. Zásady podpory koagulace u život ohrožujícího a neztišitelného krvácení – konsensuální stanovisko. *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2006; 6 strany
- Binder T, Cvachovec K, Černý V, Dulíček P, Feyereisl J, Kvasnička J, Měchurová A, Penka M, Roztočil A, Salaj P, Seidlová D, Ševčík P, Valenta J. Diagnostika a léčba akutního peripartálního život ohrožujícího krvácení – doporučený postup. *Česká gynekologie* 2008; 73, č.6: 377-379

**Duben 2010, ABC nejnovější  
doporučení v léčbě trauma krvácení**

**[ccforum.com/content/pdf/cc8943.pdf](http://ccforum.com/content/pdf/cc8943.pdf)**

**84 stran textu  
31 bodů doporučení**

# **Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline**

**Rolf Rossaint, Bertil Bouillon, Vladimir Cerny,  
Timothy J Coats, Jacques Duranteau, Enrique  
Fernández-Mondéjar, Beverley J Hunt, Radko  
Komadina, Giuseppe Nardi, Edmund  
Neugebauer, Yves Ozier, Louis Riddez, Arthur  
Schultz, Philip F Stahel, Jean-Louis Vincent,  
Donat R Spahn**

# Změny nebo spíše rozšíření a úpravy

- **lokální hemostatika**
- **turnikety**
- **kalcium**
- **desmopressin**
- **AT**
- **fa XIII**

- **I. Iniciální resuscitace a prevence budoucího krvácení**
- **II. Diagnostika a monitorace krvácení**
- **III. Rychlá kontrola krvácení**
- **IV. Tkáňová oxygenace, tekutiny, normotermie**
- **V. Léčba krvácení a podpora koagulace**

# I. iniciální resuscitace a prevence budoucího krvácení = ZZS

**minimalizace** ztraceného **času** k  
budoucímu event. operačnímu zákroku **1A**

použití **turniketu** 2hod...až 6hod **1C**

Transport k diagnostice do specializovaného  
centra dle mechanismu úrazu



## II. Diagnostika a monitorace krvácení

**normoventilace**, pozor na hyperventilaci **1C**

**kontrola zdroje** krvácení **1B**

diagnostika sono: ..volná tekutina + hemod.

nestabilita = **akutní intervence**

....**CT** i u hemodynamicky stabilních

## II. Diagnostika a monitorace krvácení

**Htk** sám o sobě **není marker krvácení 1B**

**laktát a deficit bazí** doporučeny jako marker krvácení a šoku **1B**

koagulační parametry: INR, APTT samy nestačí **1C**

Nutně **fibr, trombo**

*(cave!! výsledky odrážejí situaci před půl hodinou a za normotermie)*

...bed-side: TEG, ROTEM, **2C**

# III. rychlá kontrola krvácení

pánevní svorky a pásy 1B

u **nestabilních** pacientů - packing,  
intervenční radiologie - embolizace, cévní chir. 1B

přímá chir. kontrola, clip na Ao 1C

**Damage control surgery** 1C

Využití **lokálních hemostatik** zvl. u  
parenchymových poranění 1B

# IV Tkáňová oxygenace, tekutiny, hypotermie

cíl systola max. **80-100torr** bez poranění  
mozku 1C

primárně krystaloidy 1B,

hypertonické roztoky taky 2B,

koloidy zvážit podle druhu 2C

**normotermie** 1B

# V. Léčba krvácení a podpora koagulace

**Ery** Hb **70-90** 1C

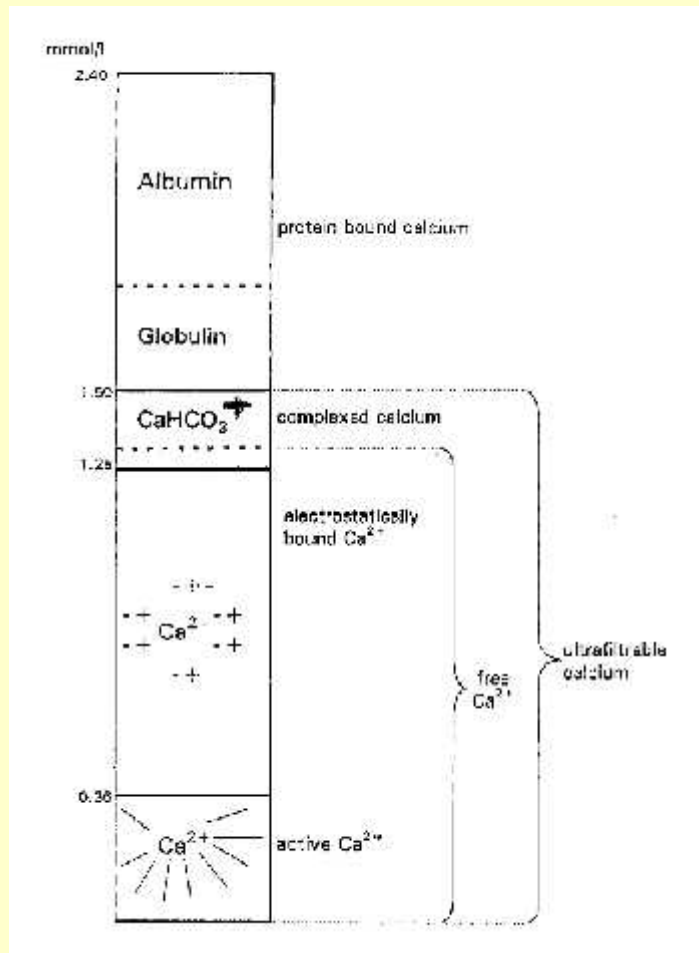
**Odběry** 1C

**Kalcium** monitorace ioniz Ca 1C,  
apl. CaCl u masivních transfúzí 2C  
**nad 1,2mmol/l**

# Základní vyšetření

## Kalcium v krevním séru

Biologicky aktivní jsou pouze volné ionty  $\text{Ca}^{2+}$ .



Chemické metody (titrace, fotometrie, AAS) stanovují v krevním séru **celkové kalcium**.

Přibližně polovina (kolem 46 %)  $\text{Ca}^{2+}$  je vázána na karboxyly bílkovin - **nedifuzibilní kalcium** (neprochází ultrafiltry).

Malá část (2 - 5 - 10 %) je vázané v chelátových komplexech s karboxylátovými anionty (citrát, laktát, oxalát aj.), nepatrně i  $\text{HCO}_3^-$  a fosfáty - **neionizované difuzibilní kalcium** (tento podíl se v hodnocení zpravidla zanedbá).

Rozhodující pro posouzení dostupnosti kalcia jsou jen volné ionty  $\text{Ca}^{2+}$  - **ionizované kalcium**.

## V. Léčba krvácení a podpora koagulace

**FFP** u masiv. krvácení **1B** 10-15ml/kg, dále dle koag. **1C** poměr 1:1? 1:2

**Trombo** minim.  $50 \times 10^9/l$  **1C**,  
mozek 100 **2C**

4-6 koncentrátů nebo 1 z aferezy **2C**

# V. Léčba krvácení a podpora koagulace

**Fibrinogen** nebo kryoprecipitát

při poklesu pod 1,5 – 2g/l 3-4g 1C, 2C

**antifibrinolytika** u hyperfibrinolýzy 1B

tranexamová 10-15mg/kg, e-aminokapronová 100-150mg/kg

monitorace TEG 2C

**rFVIIa** u přetrvávajícího ŽOK,

100-140ug/kg 2C



# rFVIIa

- **co nejdříve** při selhání standardních postupů nebo předpokladu jejich nedostatečné účinnosti s ohledem na povahu krvácení.
- Předpoklady maximální účinnosti podání rFVIIa:
  - **fibrinogen > 0,5 g**
  - **Hb > 60 g/l**
  - **trombocyty > 50 x 10<sup>9</sup>/l**
  - **pH > 7,2**
  - **absence hypotermie**
- úvodní dávka rFVIIa 100-140 µg/kg i.v.
- Při pokračování krvácení zvážit podání další dávky rFVIIa cca 100 µg/kg.
- U nemocných s krvácením do CNS jeho podání do 4 hodin od začátku krvácení redukuje nárůst objemu hematomu, snižuje mortalitu a zlepšuje funkční neurologický výsledek 90. den.

# Mechanismus účinku rFVIIa

rFVIIa po podání obsadí maximální počet receptorů TF  
komplex rFVIIa/TF vede k aktivaci **FX**

*i bez přítomnosti FIX a FVIII (U. Hedner, 1998)*

rFVIIa ve vysokých dávkách vede v přítomnosti  
fosfolipidového povrchu (např. aktivované destičky)  
k přímé aktivaci **FX** *i bez přítomnosti TF (D. M.  
Monroe, 1998)*

➔ dostatečné iniciální množství FXa

*vede k:* tvorbě dostatečného množství trombinu

k aktivaci destiček a další potenciaci generace  
trombinu

# Faktor XIII (Fibrogammin)

- je zodpovědný za stabilizaci fibrinu
- u traumat?... v dávce? ...

# V. Léčba krvácení a podpora koagulace

**PCC** akutní úprava léčby K-dependentní antikoagulancia **1B**

**Desmopressin** ne k rutinnímu použití **2C**, krvácení při léčbě inhibitory destiček(ASS) **2C**

**AT III NEDOPORUČUJE**  
**se !!! 1C**

# LOKÁLNÍ HEMOSTATIKA

- celulóza
- želatina
- kolagen

fibrinová lepidla

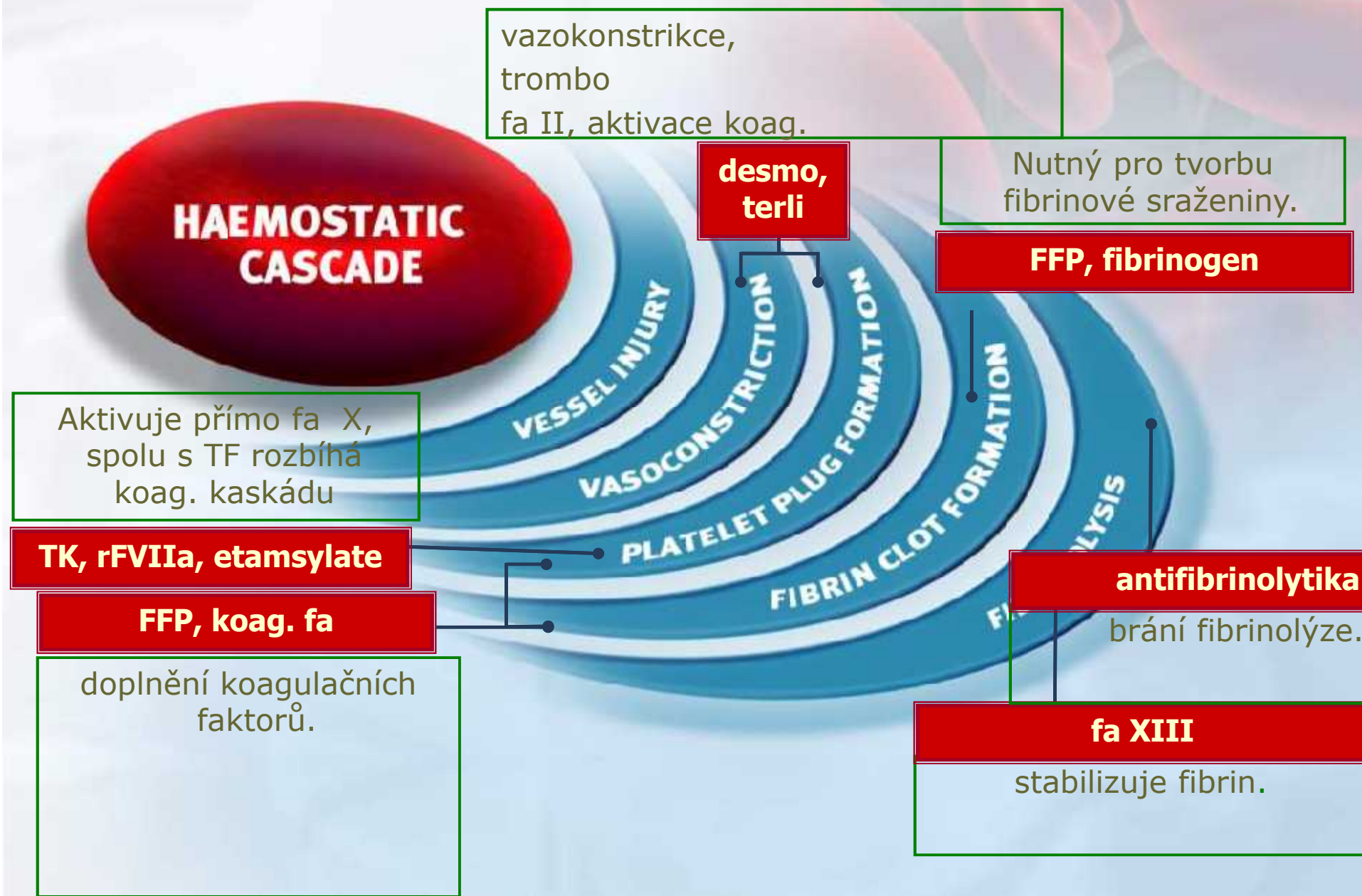
syntetická lepidla

- kombinace

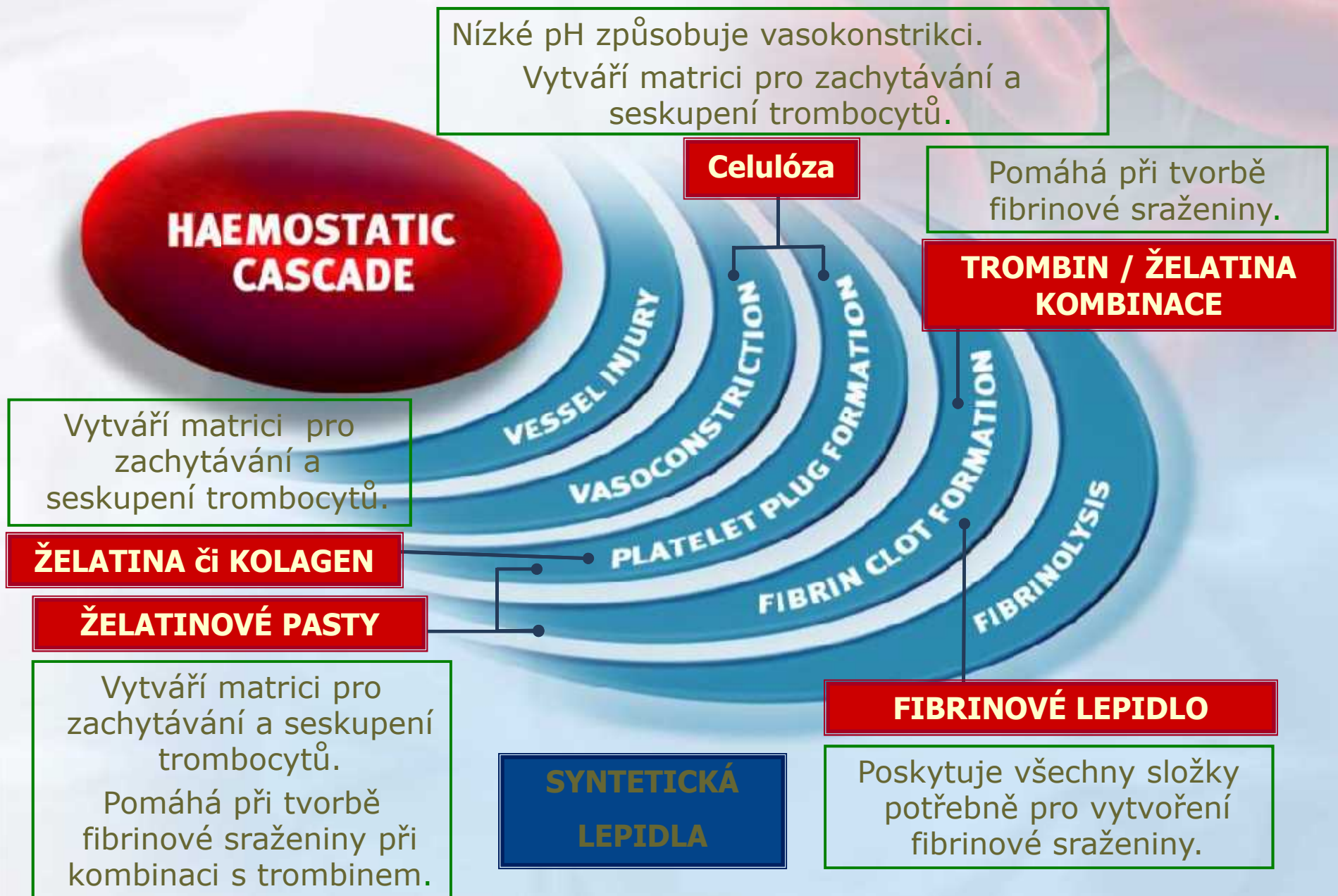
# Koagulační kaskáda



# Koagulační kaskáda a hemostatika



# Koagulační kaskáda a hemostatika/lepidla





# PPH

- Celosvětově je peripartální krvácení nejčastější příčinou úmrtí žen v souvislosti s těhotenstvím a porodem.
- Ve vyspělých zemích se incidence závažného poporodního krvácení pohybuje mezi 0,1 - 0.2% a je nejčastější příčinou úmrtí rodiček.
- V České republice zemře vykrváčením každoročně 10-15 žen, desetkrát více je krvácením ohroženo na životě a mnohdy si odnáší si z této komplikace doživotní následky.



*datum  
narození:  
červen 2008*

## Diagnostika a léčba akutního peripartálního život ohrožujícího krvácení

– doporučený postup

*Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP  
Česká hematologická společnost  
Česká společnost pro trombózu a hemostázu  
Česká společnost anesteziologie, resuscitace  
a intenzivní medicíny  
Česká společnost intenzivní medicíny*

*Pracovní skupina v abecedním pořadí bez titulů:*

*Binder, Cvachovec, Černý, Dulíček, Feyereisl,  
Kvasnička, Měchurová, Penka, Roztočil,  
Salaj, Seidlová, Sevčík, Valenta*

**2008: 13 zemřelých rodiček**  
**2009: 17? zemřelých rodiček**  
**(2006: 11)**  
**z toho cca polovina PPH**

**PPH v ČR nejčastější příčina  
úmrtí rodiček**  
**100-150x více pacientek s PPH,  
které přežily**

# PPH – Doporučený postup...

- hysterektomie jako poslední možnost embolizace nebo podvaz cév spec. gynekologické postupy rFVIIa



# Uniseven registr (podání rFVIIa v „nehemofilických“ indikacích)

- 2004 - 2009 rFVIIa v registru UniSeven v ČR u 80 žen z indikace PPH (cca jedno podání na 6 tisíc porodů) z 558 všech pacientů v registru.
- 78 (97,5 %) dosaženo kontroly krvácení.  
2 pacientky (2,5 %) zemřely.
- u žádné z pacientek nebyla zaznamenána tromboembolická komplikace hodnocená jako související s podáním rFVIIa
- U 35 rFVIIa před zvažovaným provedením hysterektomie. Z nich u 26 (74,3 %) bylo dosaženo kontroly krvácení a nebylo nutno provést hysterektomií.

# PPH

- Časné podání rFVIIa v dostatečné dávce (100 - 140ug/kg) může být významným faktorem v redukci počtu hysterektomií u peripartálního krvácení.
- Tam, kde selhaly konvenční postupy může léčba rFVIIa vést k zástavě krvácení, záchraně dělohy a tím k zachování fertility ženy

Seidlová D a Blatný J, Penka M, Ovesná P, Brabec P, Ševčík P, Černý V: *Rekombinantní aktivovaný faktor VII v léčbě závažného poporodního krvácení Data z registru UniSeven v České republice. Anesteziologie a intenzivní medicína 2010; č 5, Česká gynekologie 2010, 5*

# ŽOK shrnutí

- sofistikovaný transport
- adekvátní diagnostika
- resuscitační péče se snahou o obnovu homeostázy a normotermie
- damage control surgery,
- podpora koagulace, **FIBRINOGEN!!!**
- adekvátní terapií **odvrácení HYE**

# Děkuji za pozornost

