

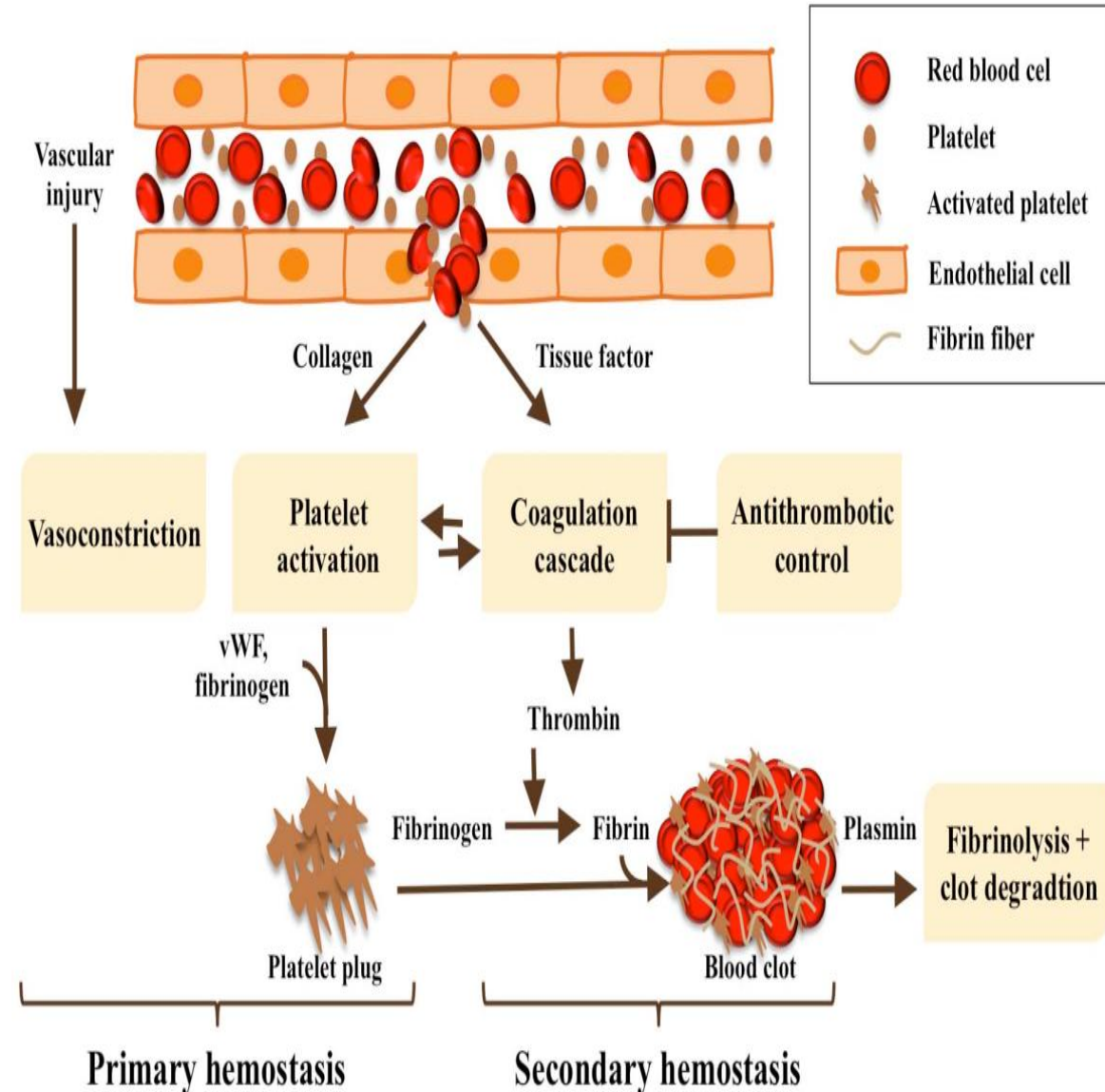


Hemostáza a ŽOK v AIM

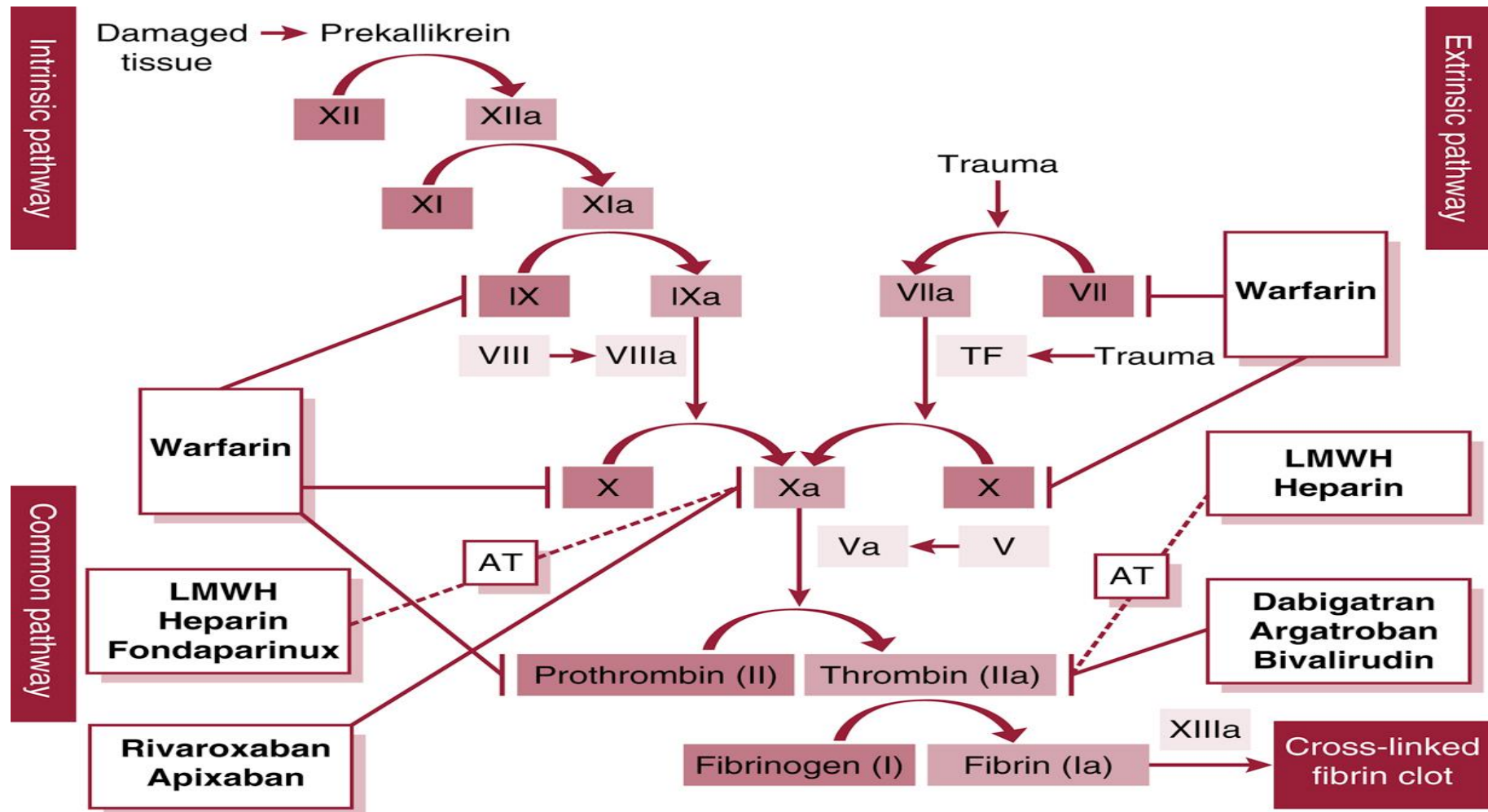
Jan Šípek , KARIM FN Motol

Fáze hemostázy

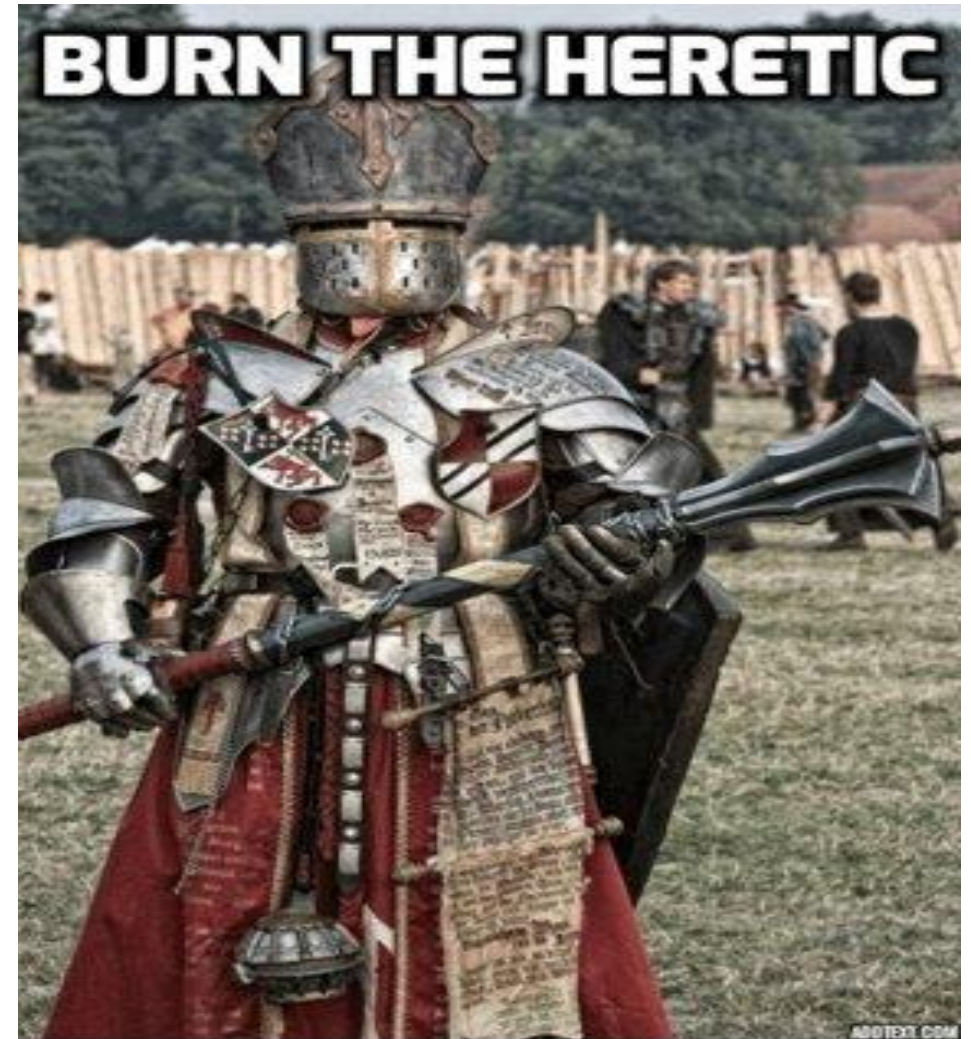
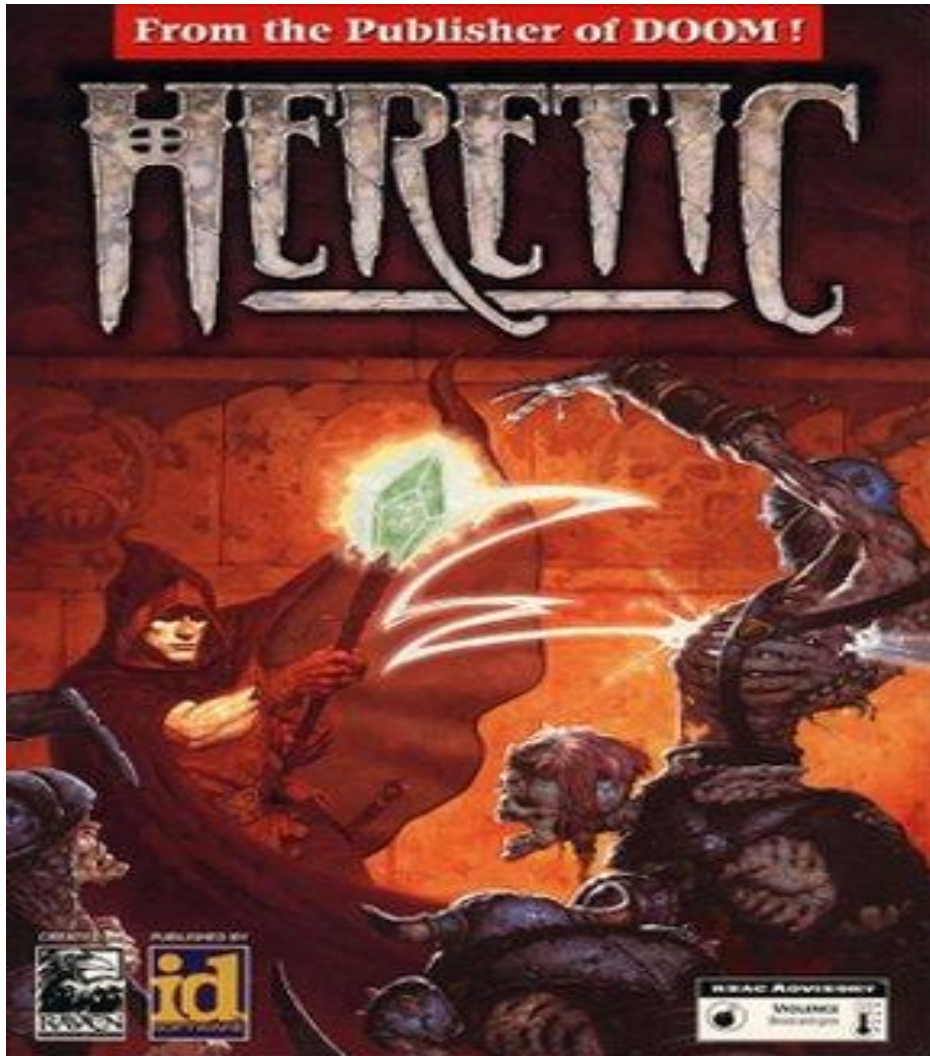
- Reakce cév - vasokonstrikce
- Primární hemostáza - funkce destiček
- Sekundární hemostáza
- Fibrinolýza



Tradiční ("in vitro") model koagulace

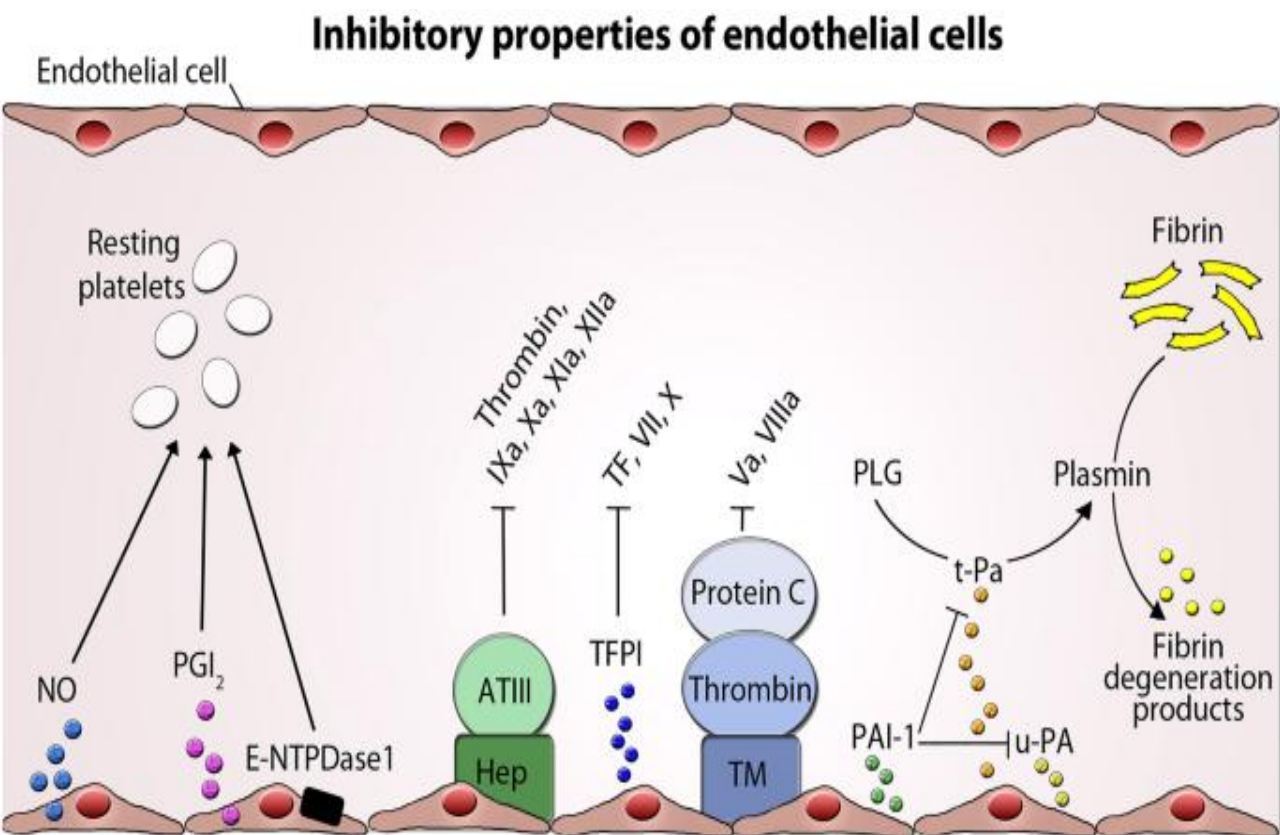


Nový "Buněčný" pohled na koagulace

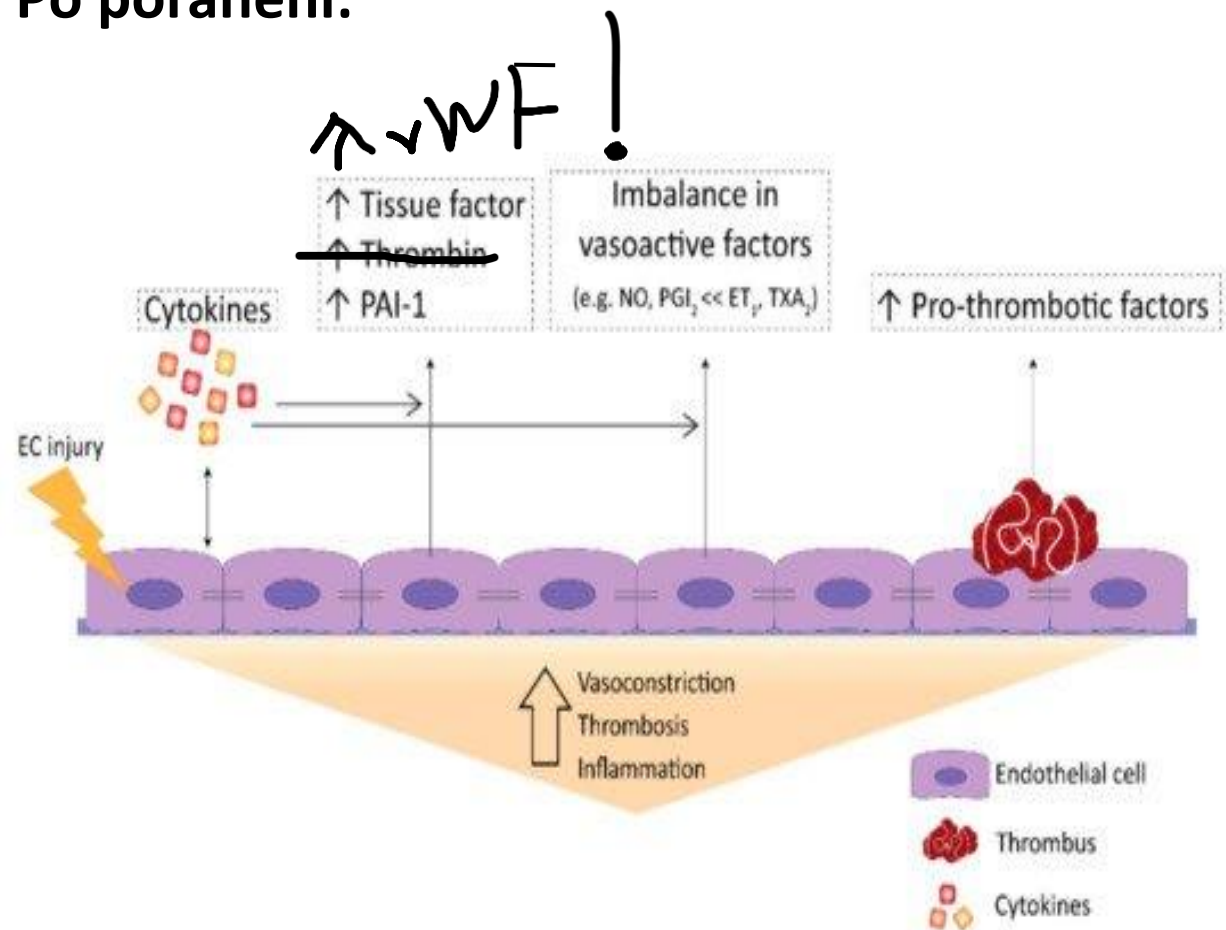


Pojďme od začátku

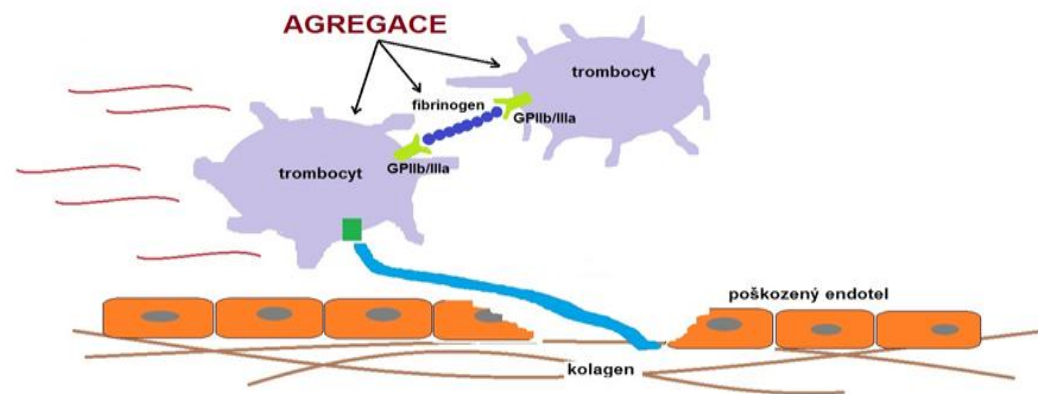
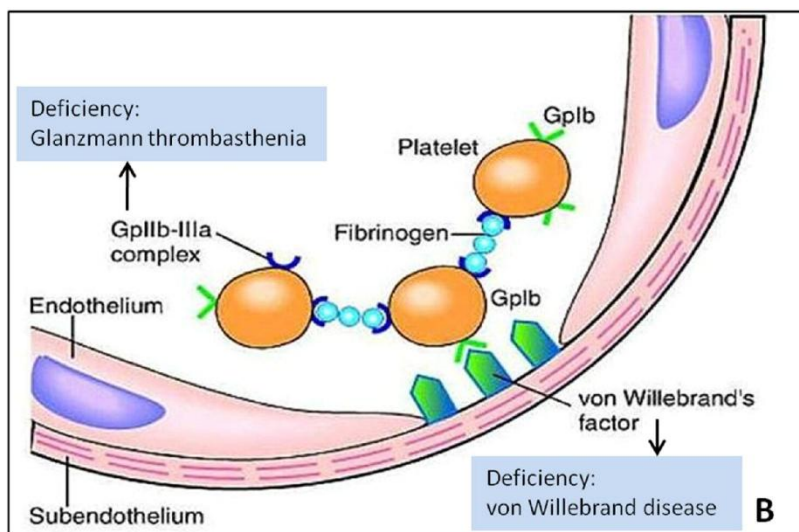
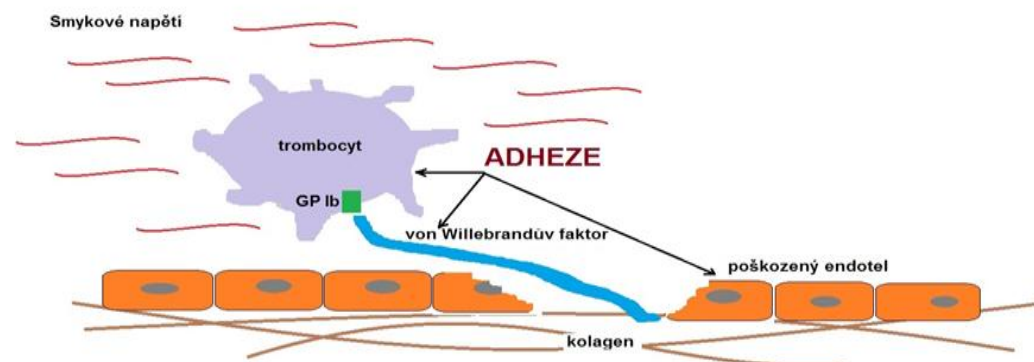
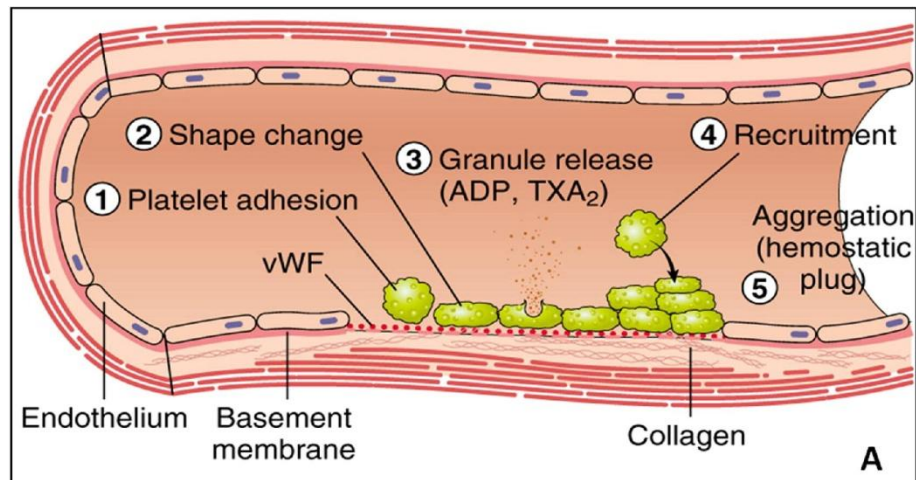
Před po poranění:



Po poranění:

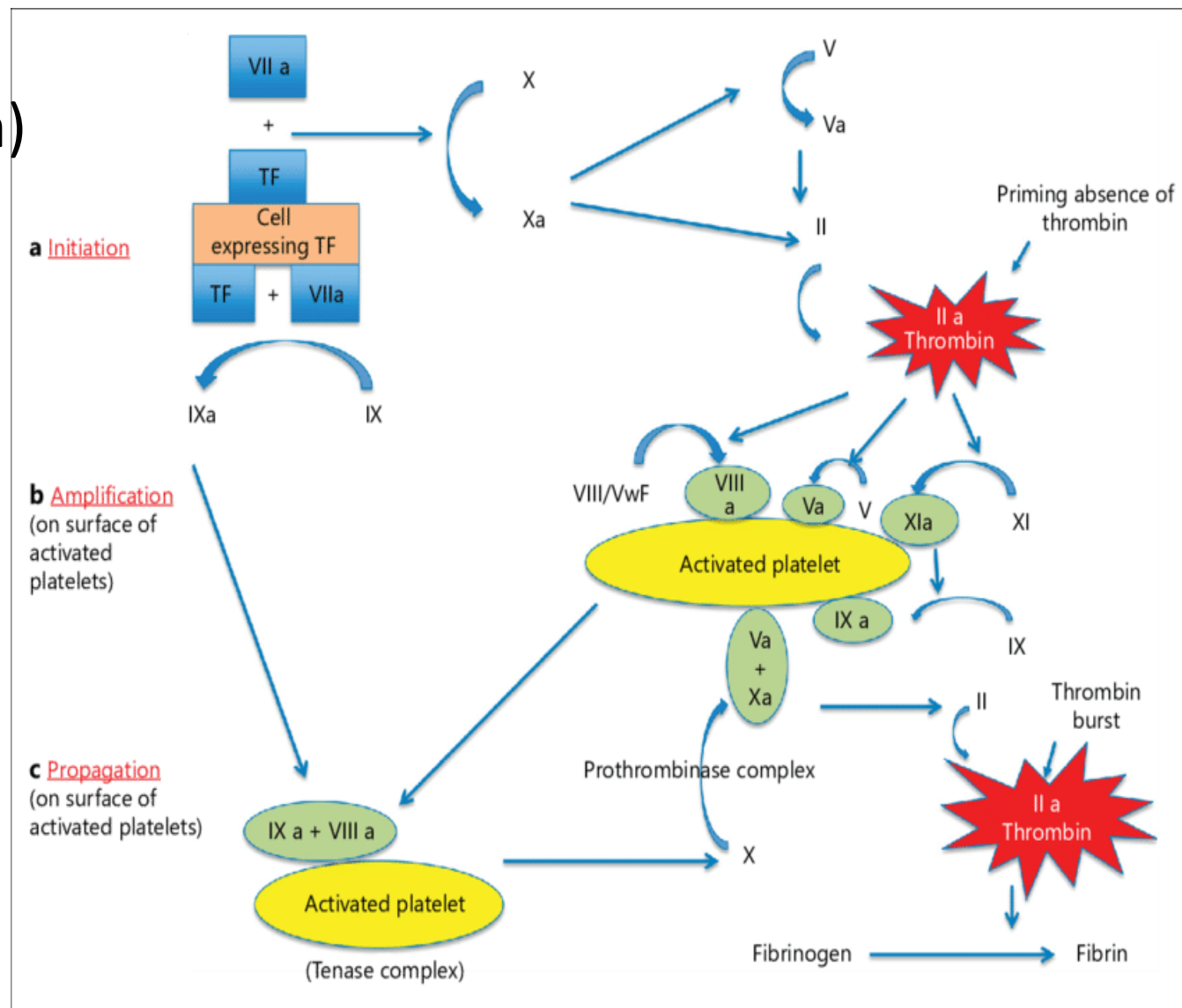


Fáze destiček (primární hemostáza)



Tvoření fibrinu - sekundární hemostáza

- Klíčový hráč je FVIIa (Novoseven)
- Promotor je trombin (FIIa - troška)
- **Fáze iniciace** (utvoření trombinu)
- **Fáze amplifikace** (další aktivace destiček, odpovídá vnitřní cestě)
- **Fáze propagace** (Thrombin burst)



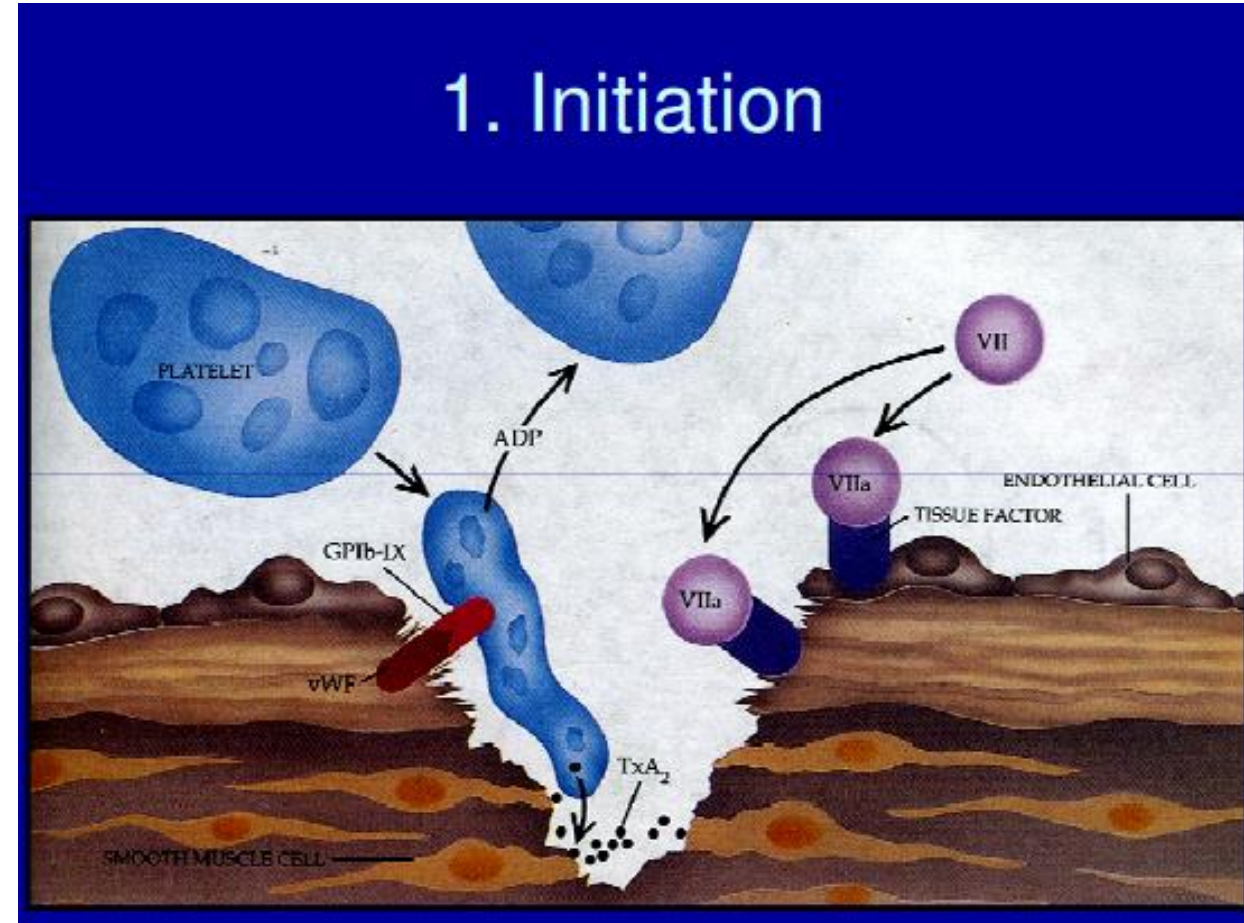
Fáze iniciace

Někde se objeví **TF** (Tissue Factor)

Hned se na něj naváže VIIA

To aktivuje IX (IXa se váže na destičky rovnou)

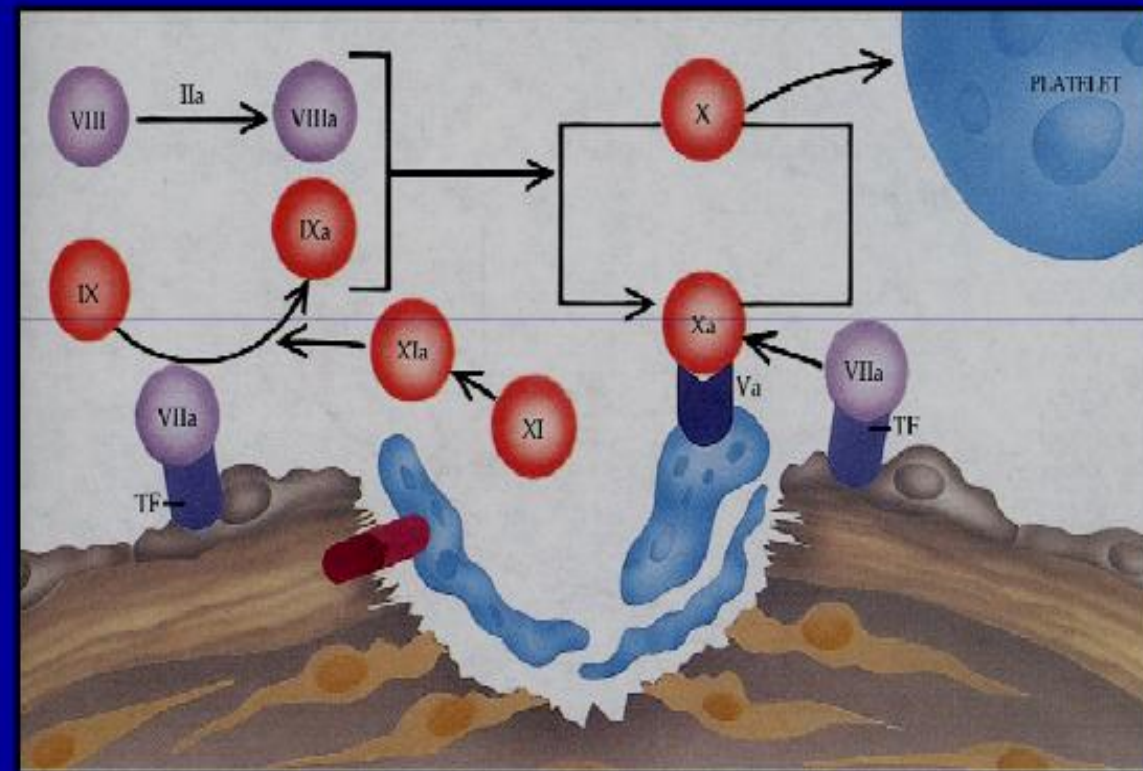
Komplex VII-TF aktivuje Xa a Va (ten taky tvoří komplex) a vytvoří
Ila (Thrombin)



Amplifikace (probíhá na povrchu destiček)

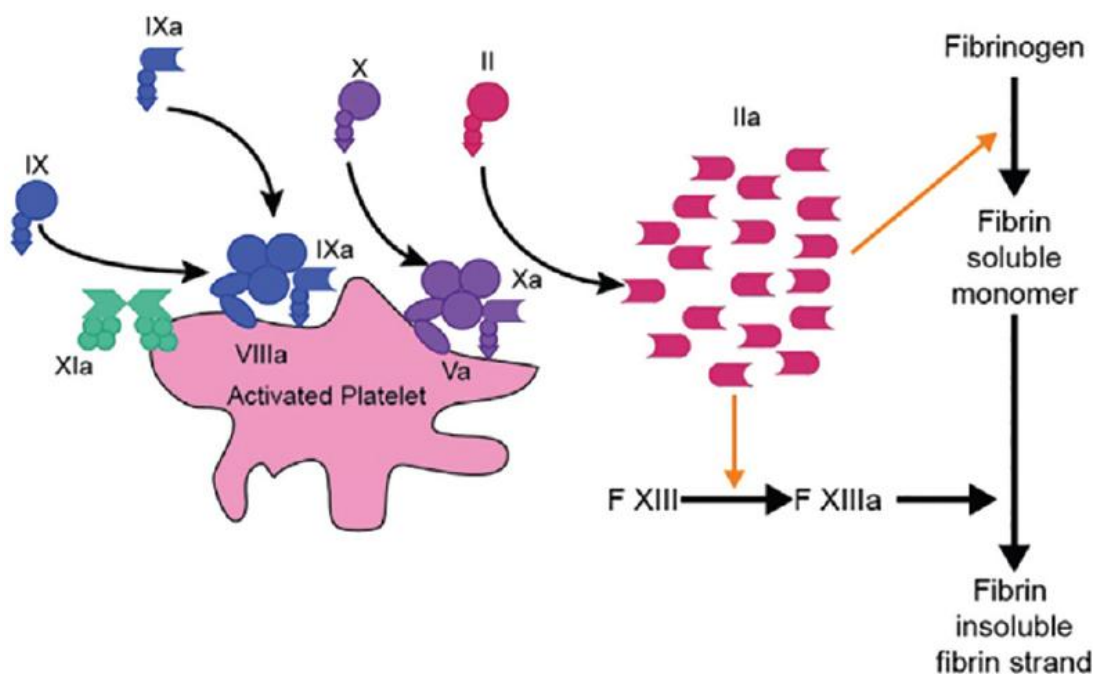
- Trombin aktivuje destičky (exprese Va)
- Aktivuje VIIIa (rozdělí komplex vWF-VIII)
- Aktivuje XIa (který dále aktivuje IX)
- IXa (aktivovaný VIIa-TF) se také váže na destičky - jeho funkcí (spolu s VIIIa) je aktivovat další Xa

2. Amplification, Propagation

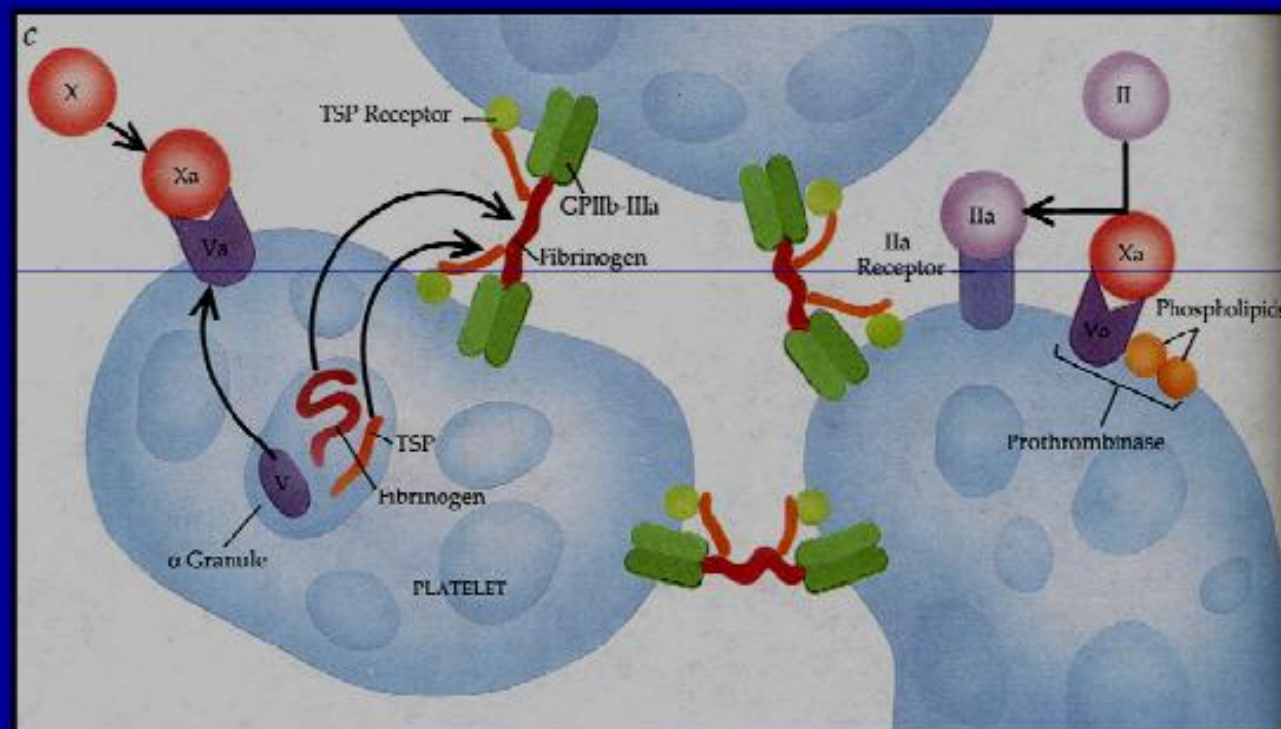


Fáze Propagace ("Thrombin Burst")

- Výsledek je **excesivní produkce thrombinu**
- Konečně pak i **fibrinu**

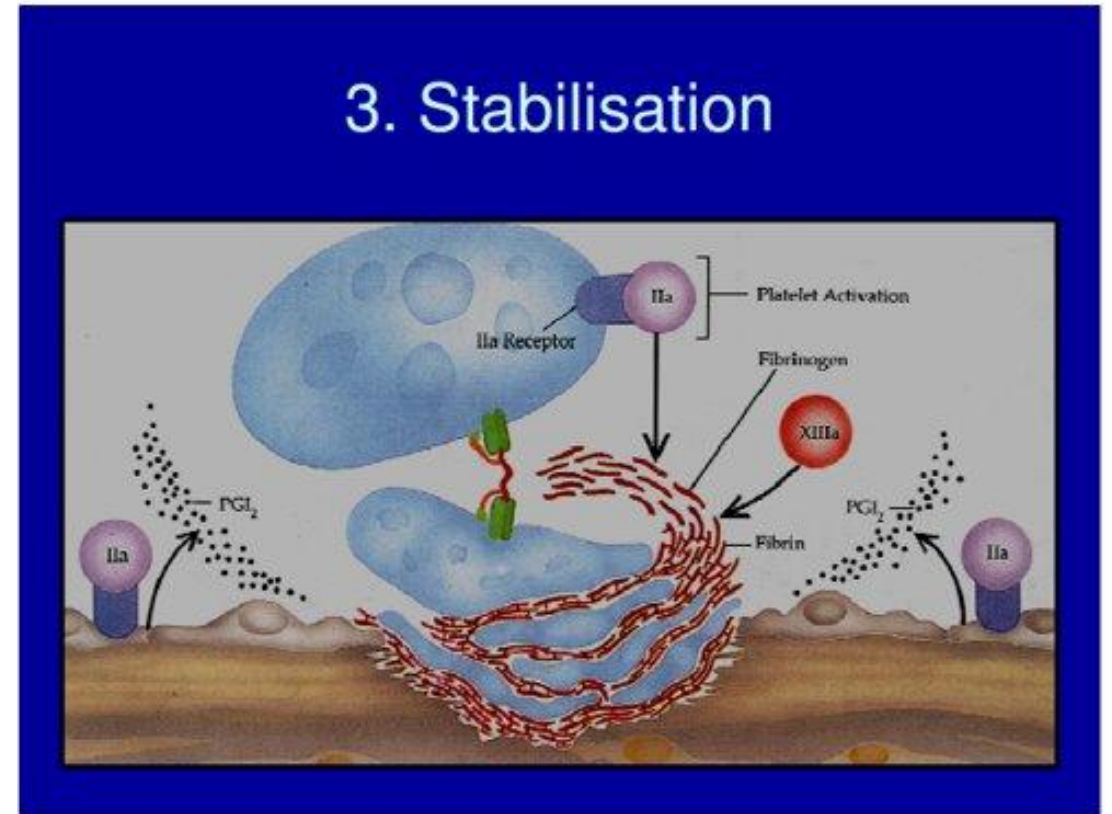


2. Amplification, Propagation



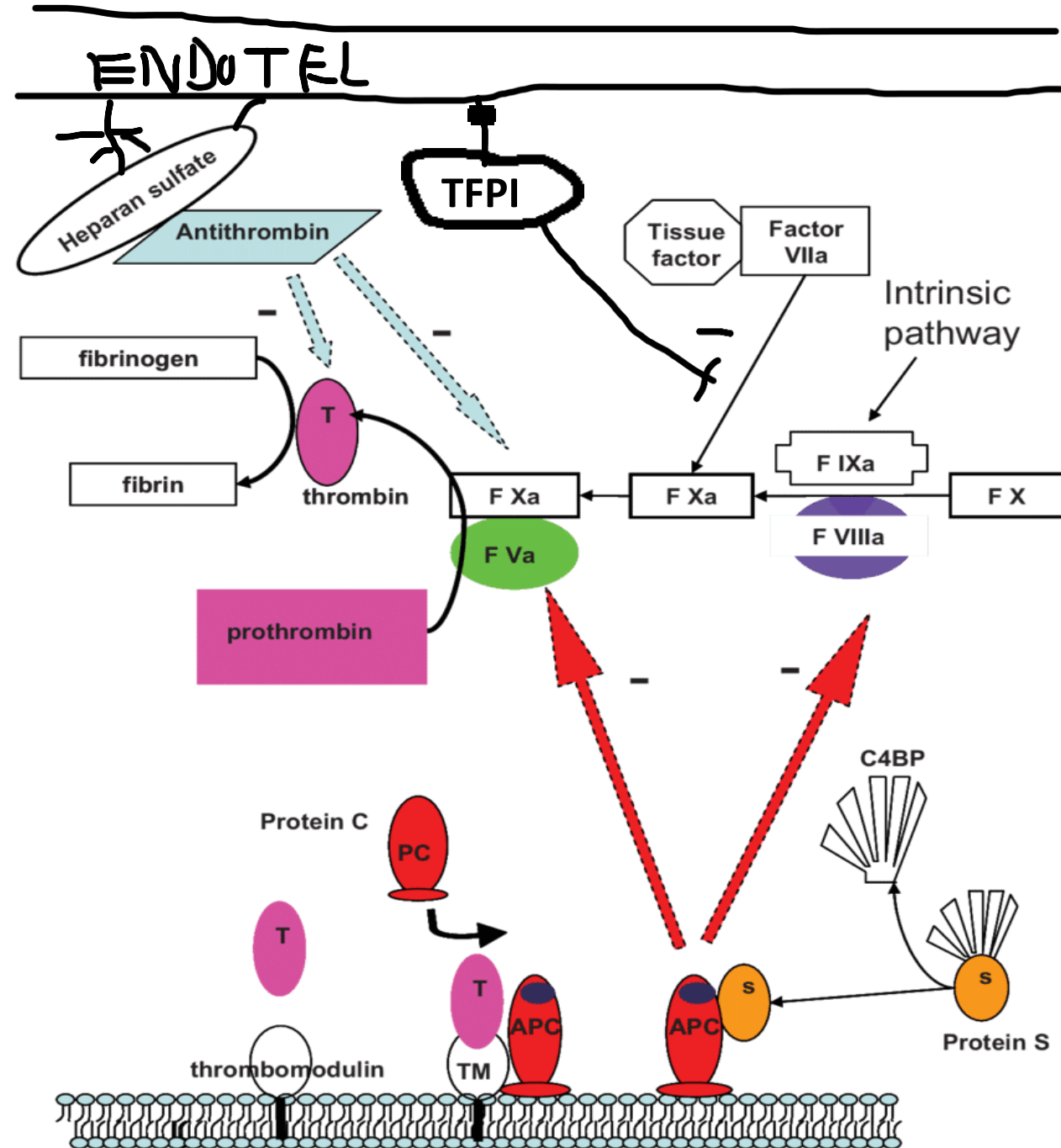
Stabilizace

- Trombin tvoří FXIII – stabilizace koagula



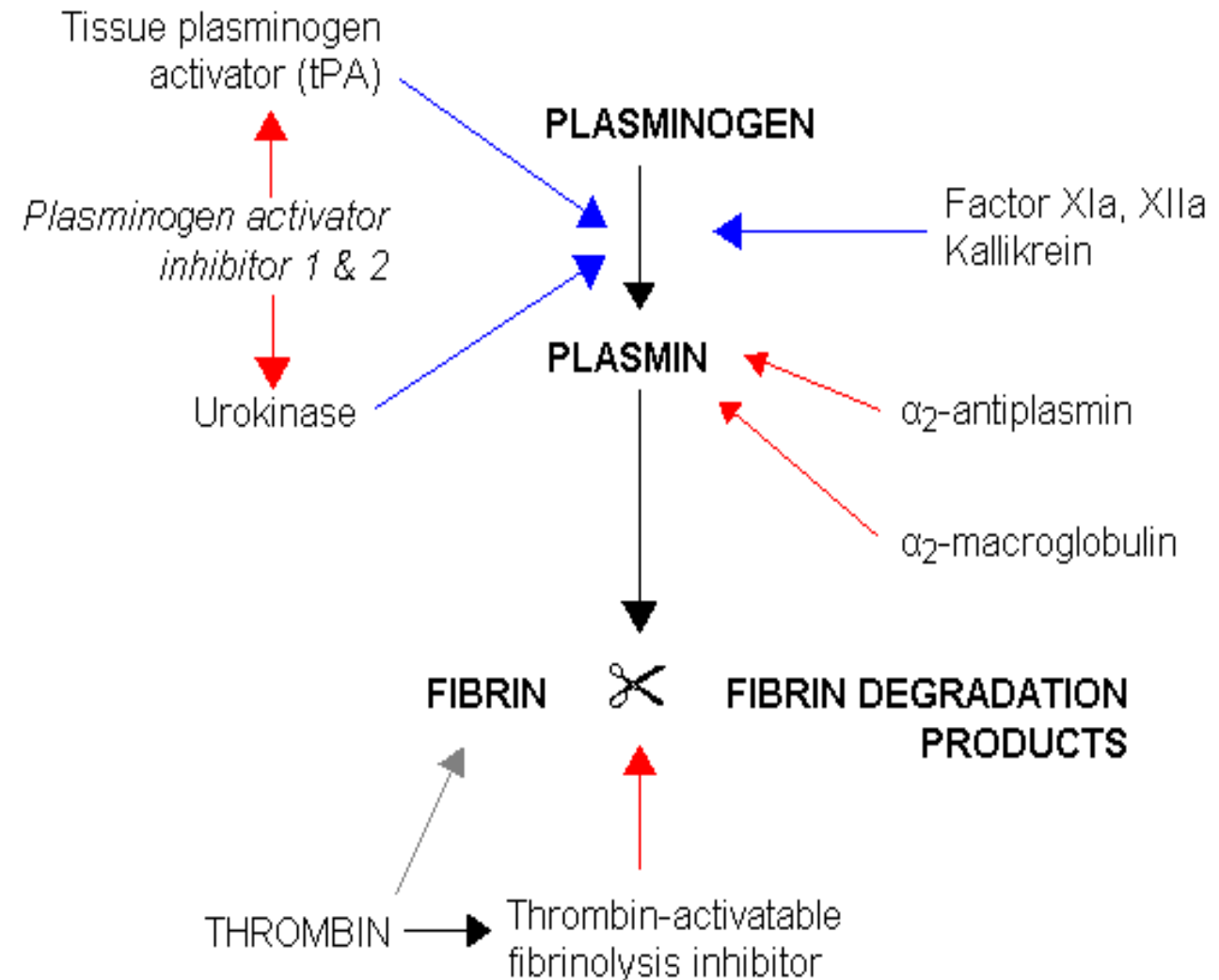
Kontrola tvorby

- Snaha lokalizovat jen v postižené oblasti
- Zdravá tkáň a endotel jsou antitrombotické (heparan sulfát, trombomodulin)
- Aktivace proteinu C , **ATIII**
- TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) -na endotelu, ale i na destičkách

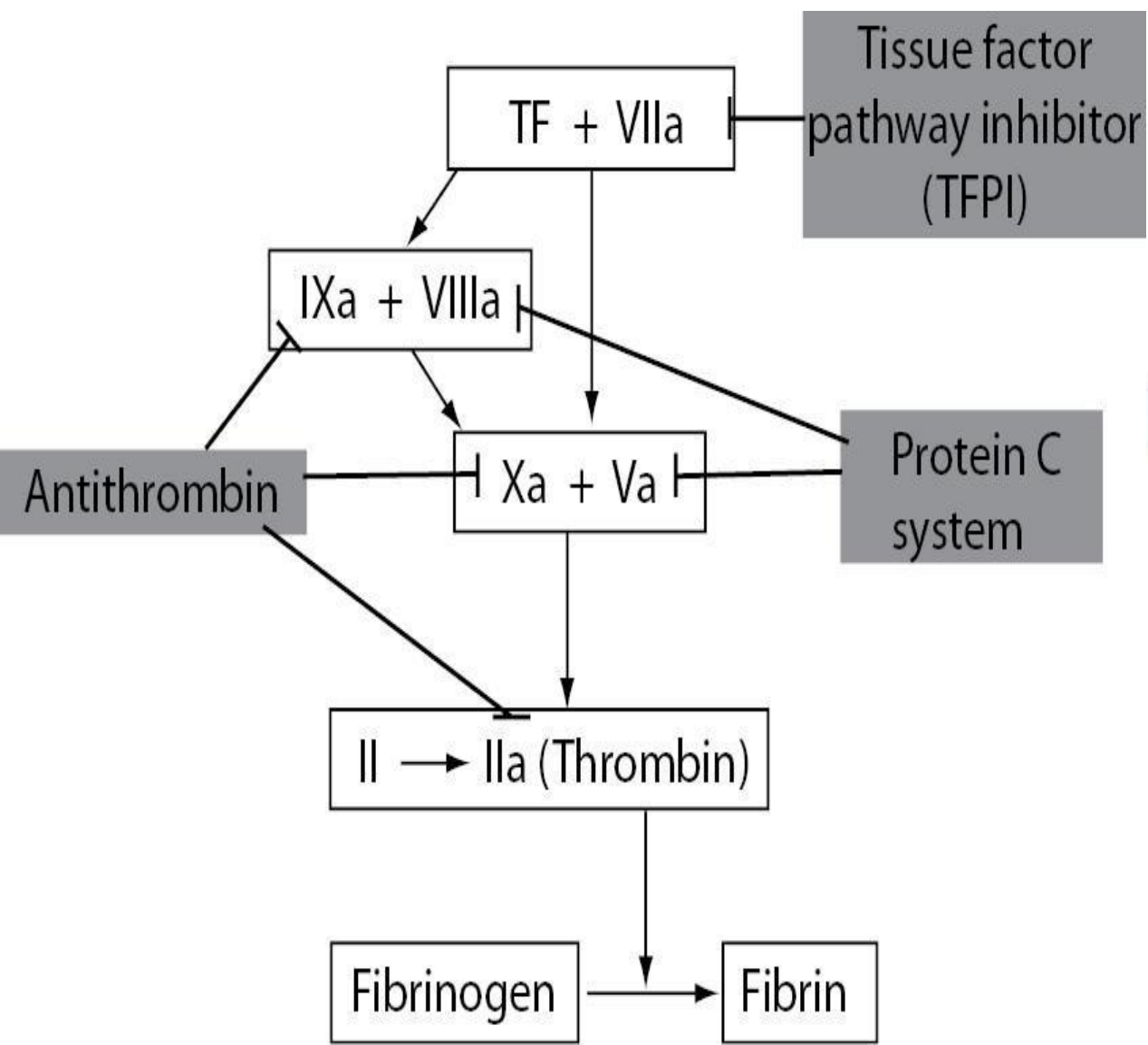


Fibrinolýza

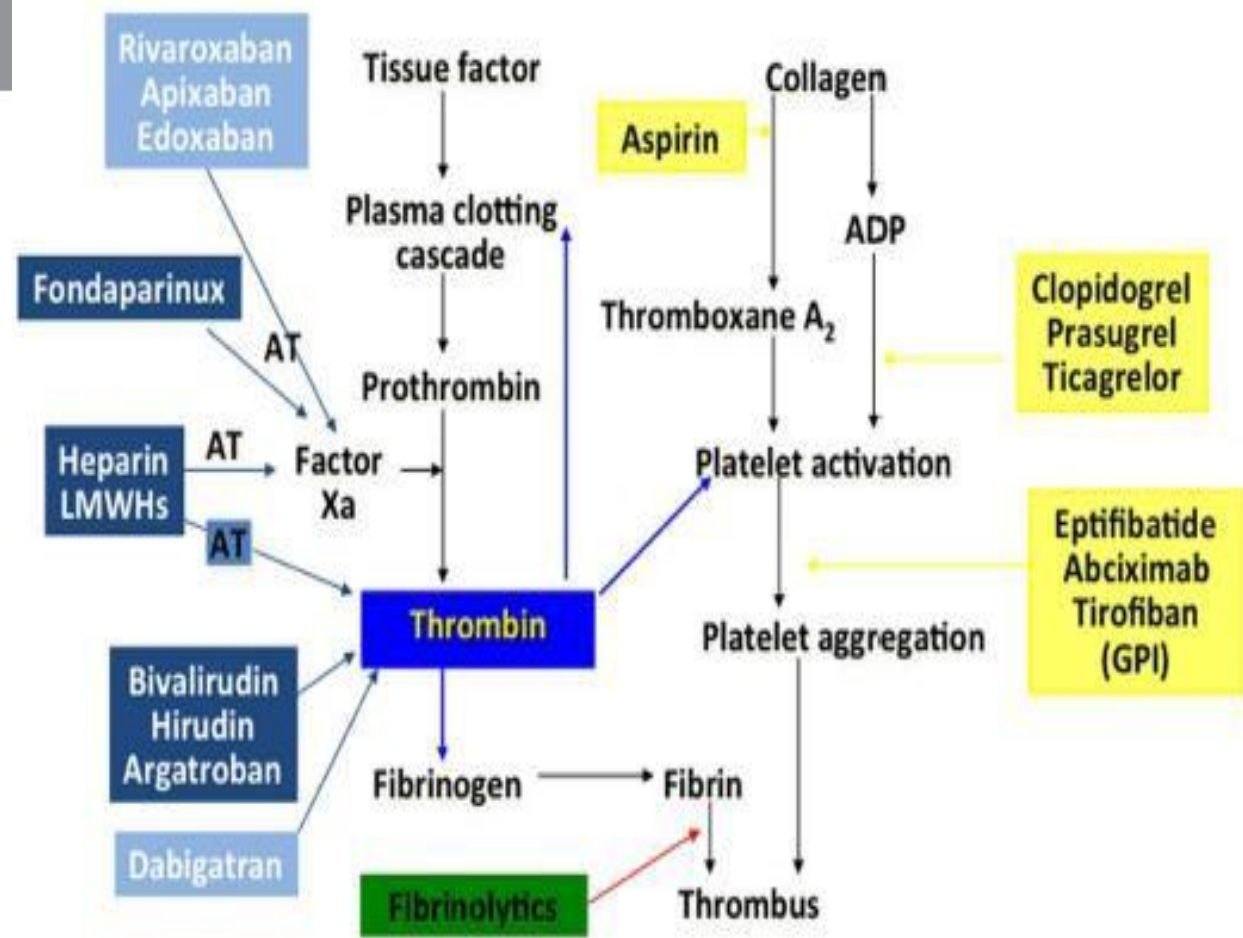
- Snaha lokalizovat jen v postižené oblasti na nezbytně dlouhou dobu
- Fibrinolýza je **hlavně pomocí plazminu**



Antikoagulace – přirozená a léková

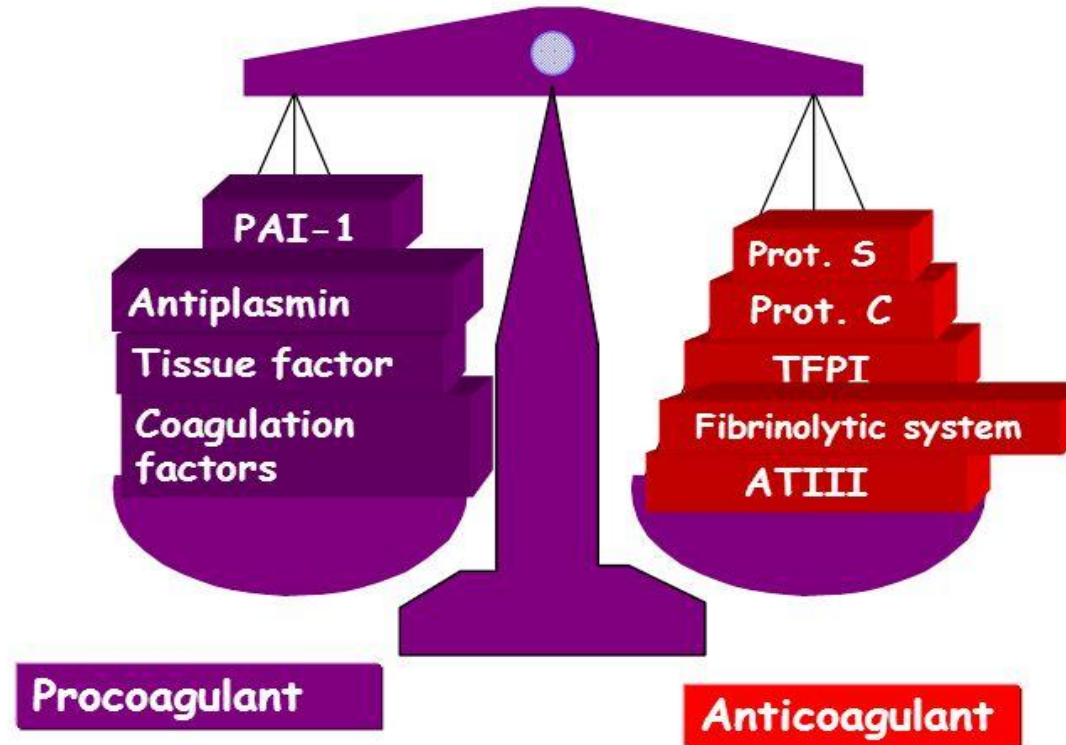


Antithrombotic und Antiplatelet Tx

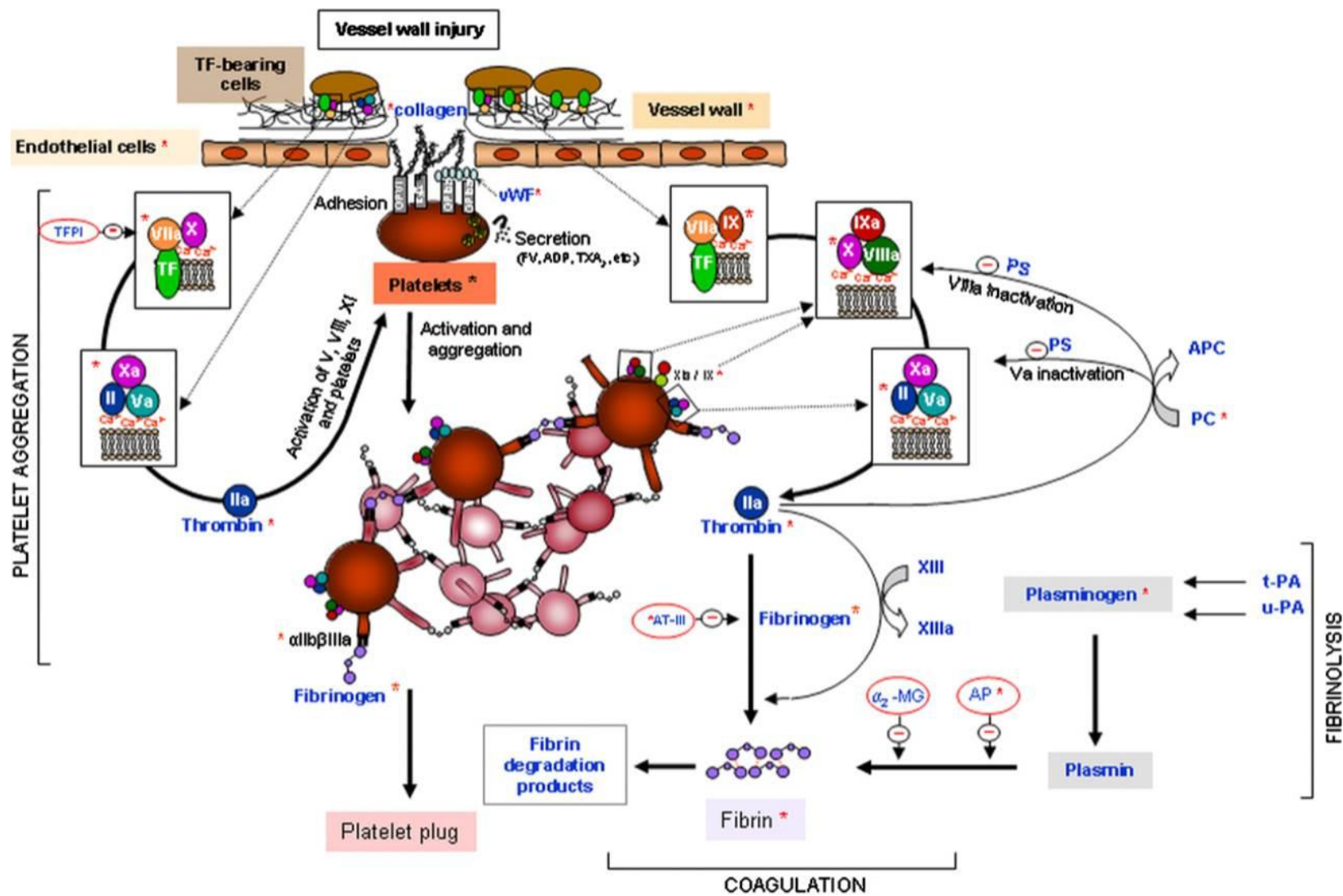


Tvorba trombu VS. Fibrinolýza

Hemostasis

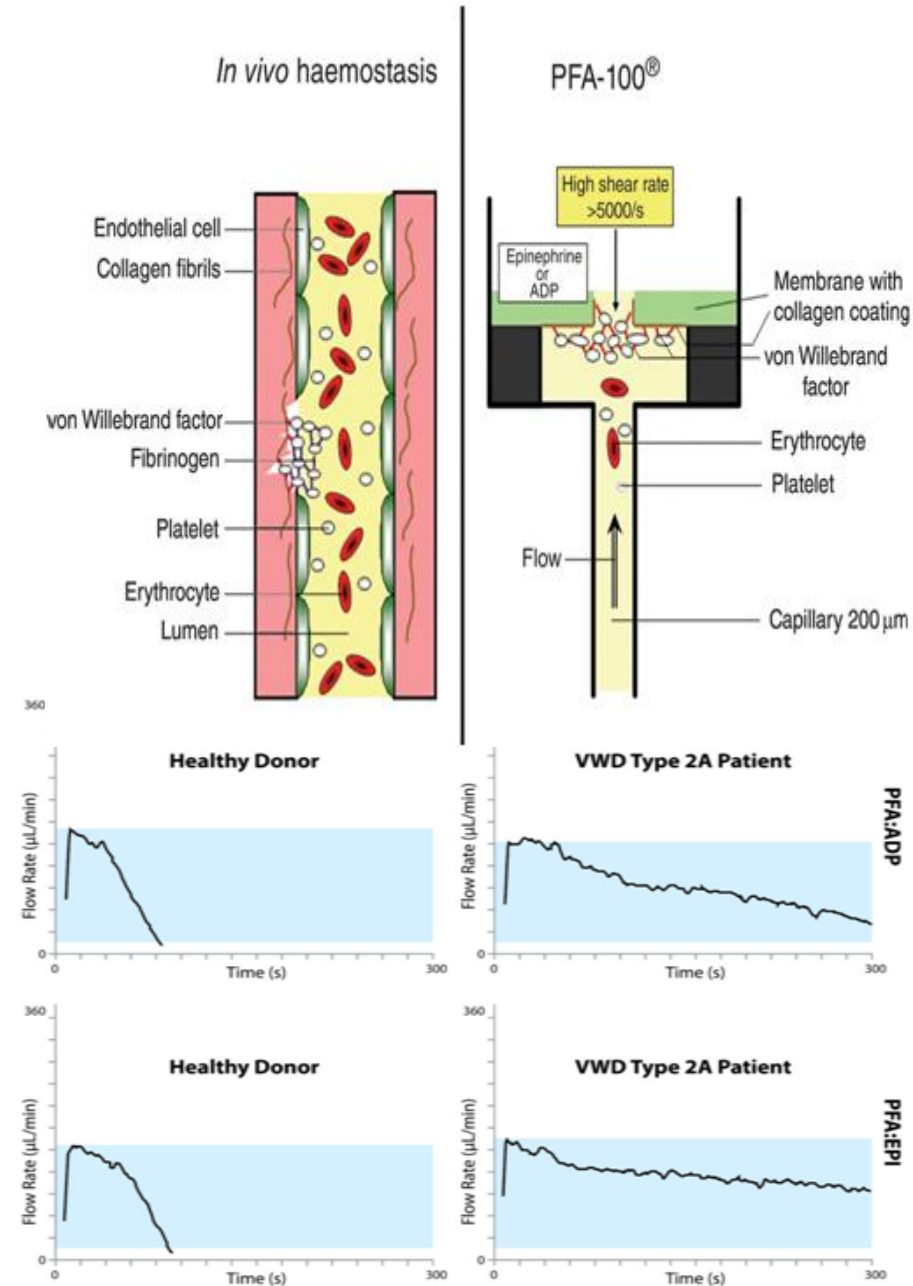


Shrnutí :)

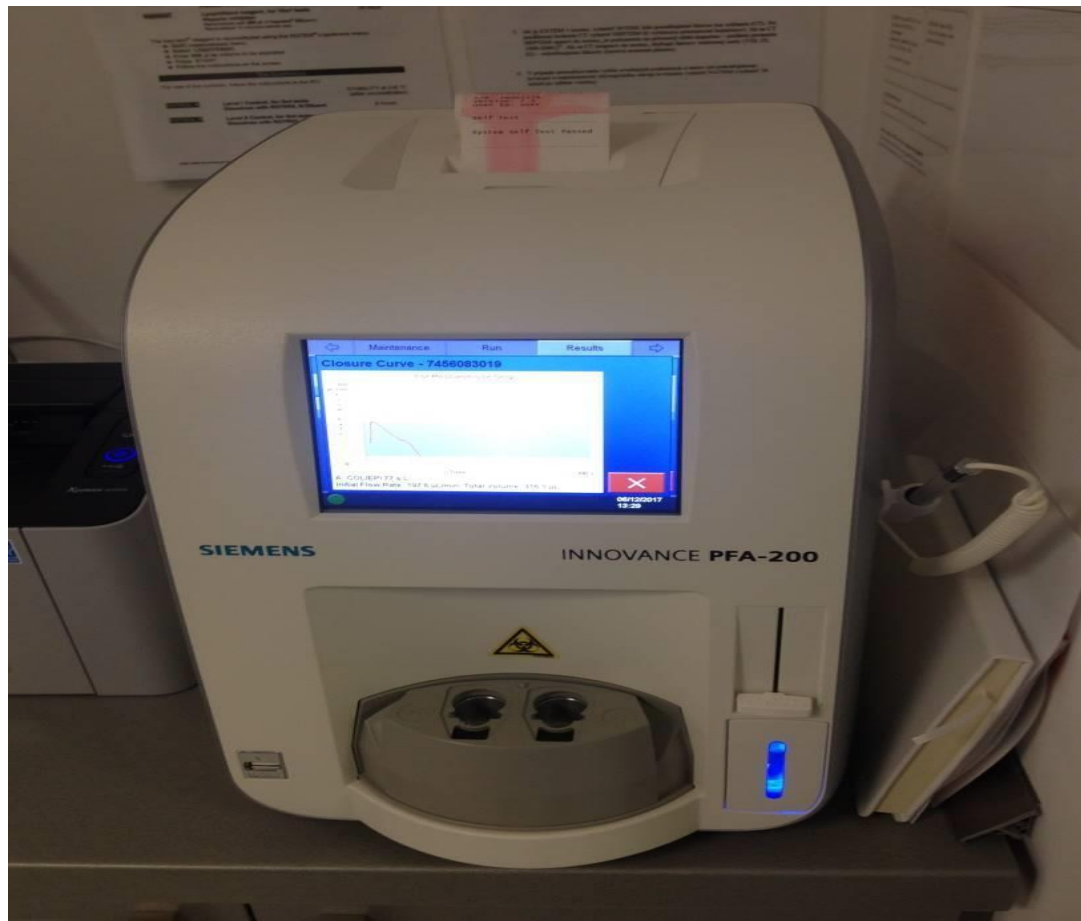


PFA /Multiplate/ agregometrie u ROTEM (primární hemostáza)

- Spíše na adhezi – PFA (col/epi, col/adp)
- Agregace (vyšetření přímo trombocytů – různých receptorů) – multiplate /ROTEM – Platelet
- Dycinone –vasokonstrikce, zlepšení adheze
- Heamate P (VIII + vWF)
- Desmopresin (Octostim) – uvolnění vWF do oběhu , zvýšení aktivity VIII
- Naznačí používání antiagregans



PFA přístroj



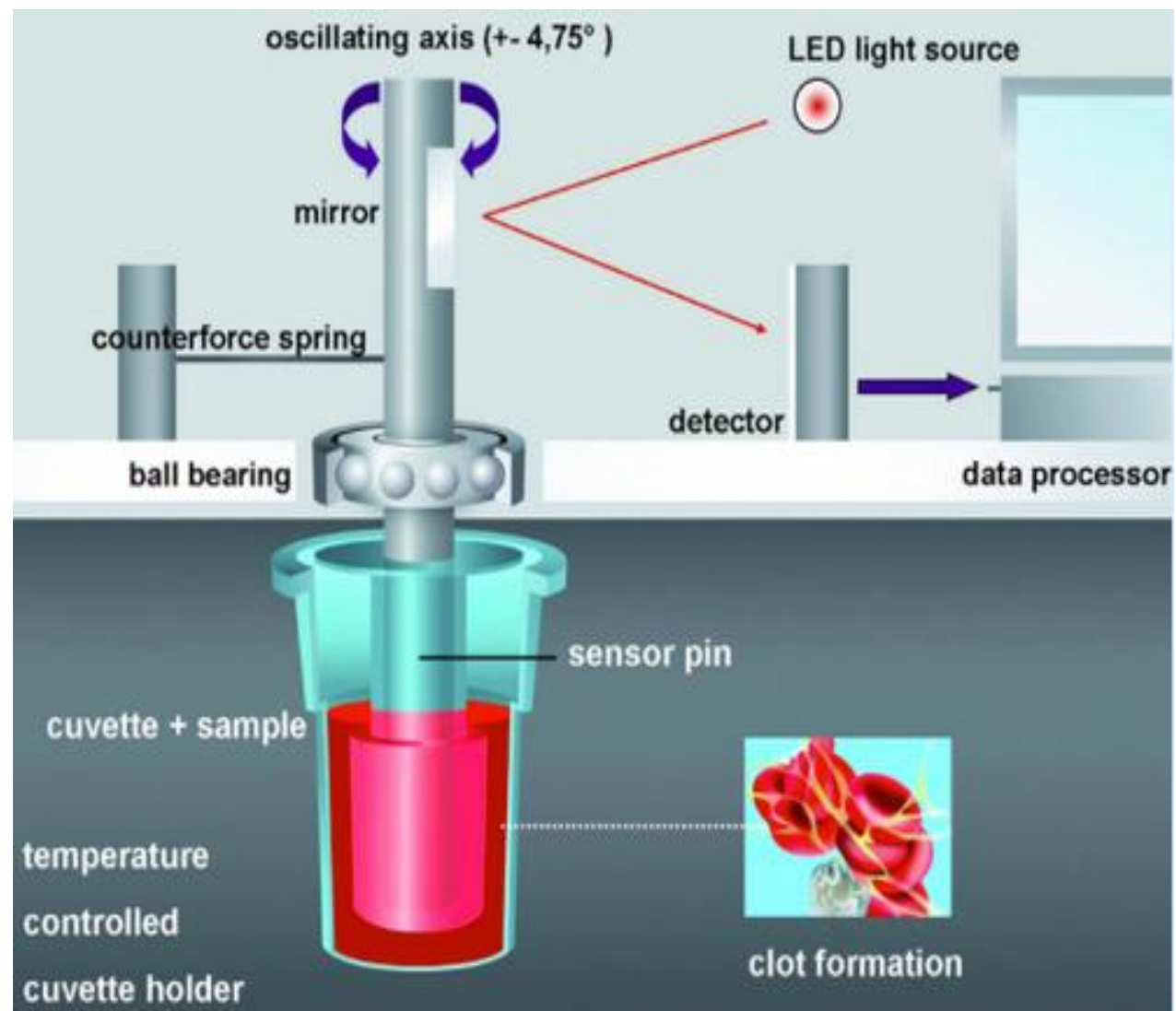
Multiplate



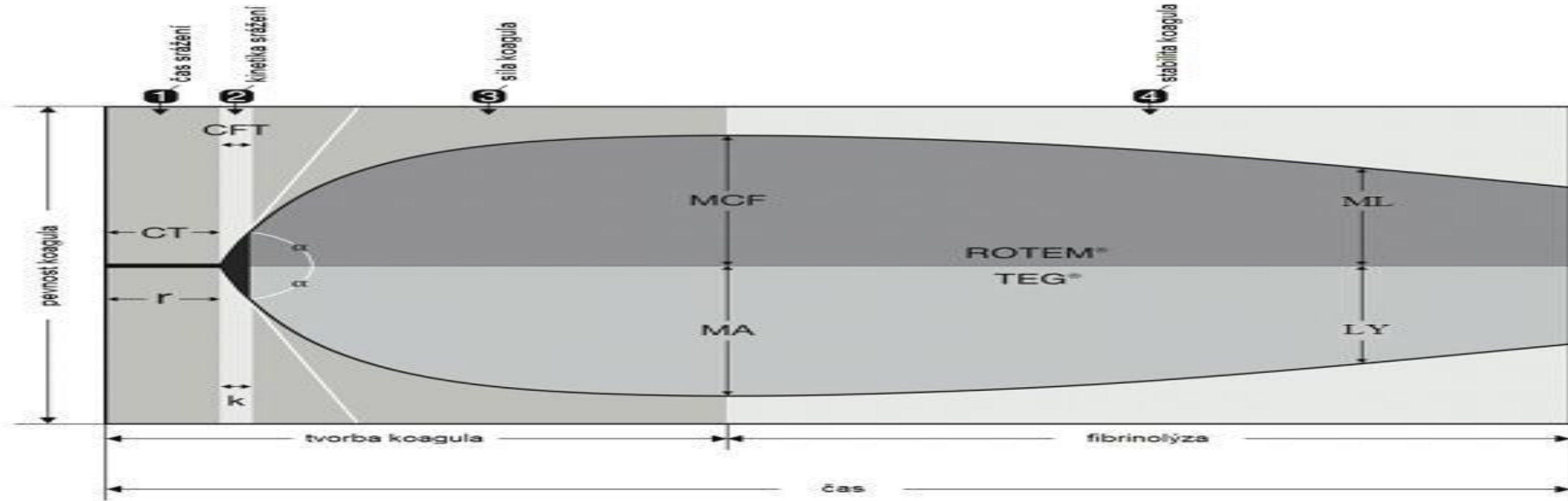
ROTEM Platelet



TEG/ROTEM + Clothpro (sekundární hemostáza)



ROTEM/TEG



- **Vysvětlivky:**

R (CT) – reakční čas, čas od začátku měření do začátku detegovatelné tvorby koagula amplitudy 2 mm

K (CFT) – čas od R po dosažení pevnosti koagula amplitudy 20 mm

α uhel - společně s K je funkcii rychlosti polymerizace, vyjadřuje rychlost tvorby koagula

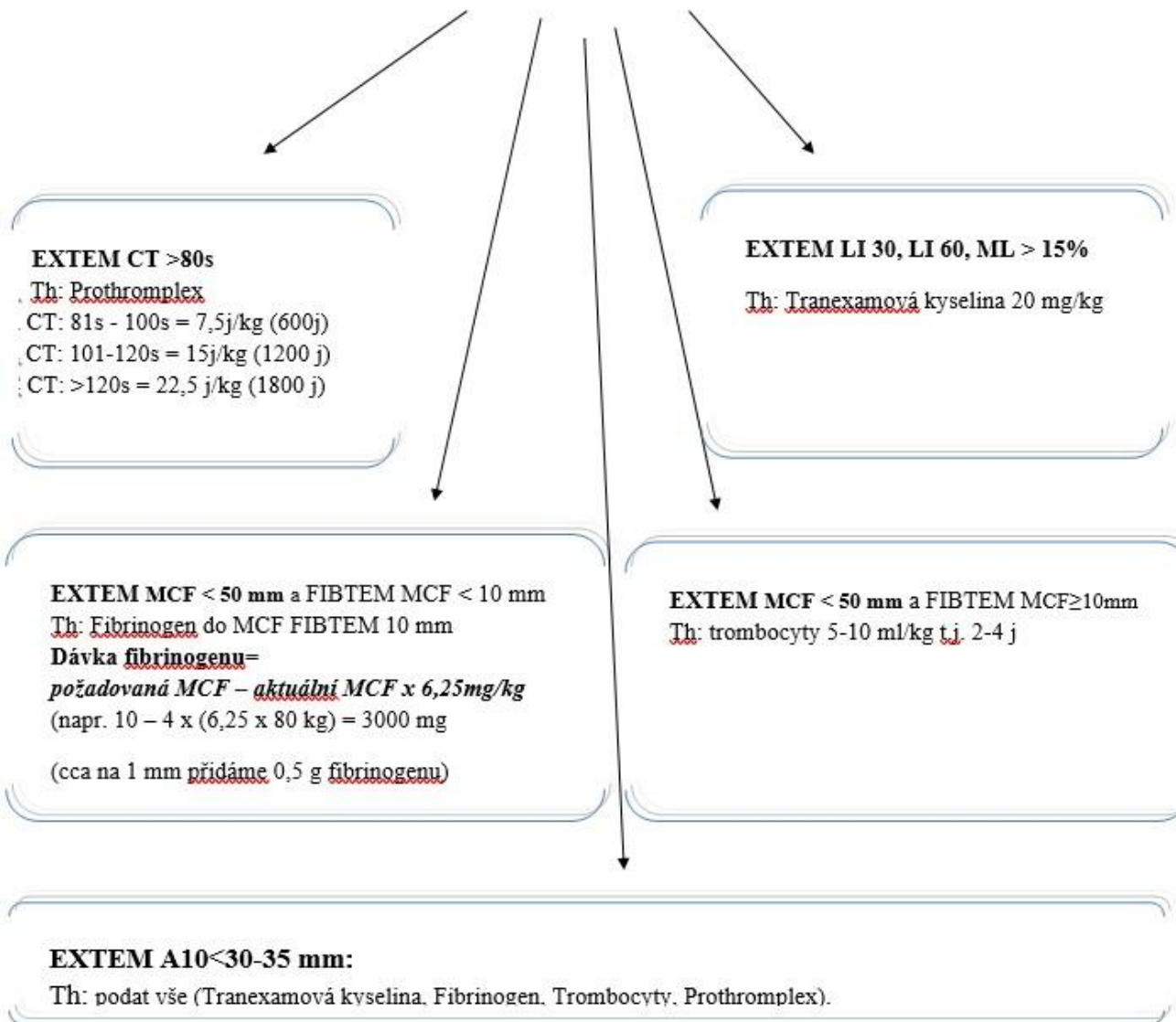
MA (MCF) - maximální amplituda = maximální pevnost koagula,

LY 30 a LY 60 – procento lýzy koagula po 30 a 60 minutach od MA

CI – z R, K, α uhel a MA

ROTEM - EXTEM, FIBTEM, INTEM

(měří sekundární hemostázu – vznik fibrinové zátky)



INTEM – ak je CT > 240 s - porovnej s HEPTEM!

HEPTEM CT < 240 s - efekt heparinu - podej protamin (1000-2000j)

HEPTEM CT > 240 s – hemofilie – podej Haemate 1000-1500 j (FVIII s vWF)

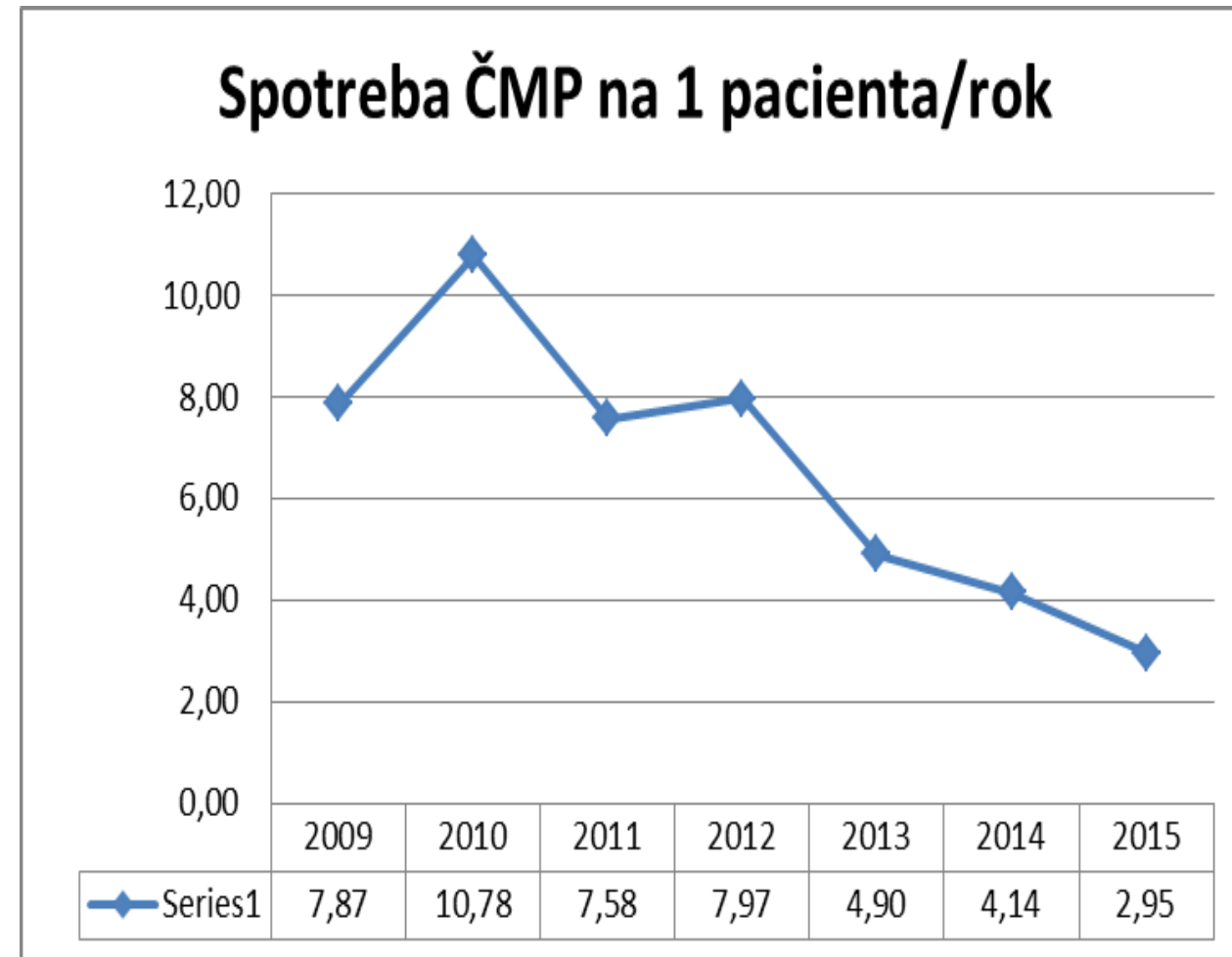
Typy testů ROTEM (+ clotpro)

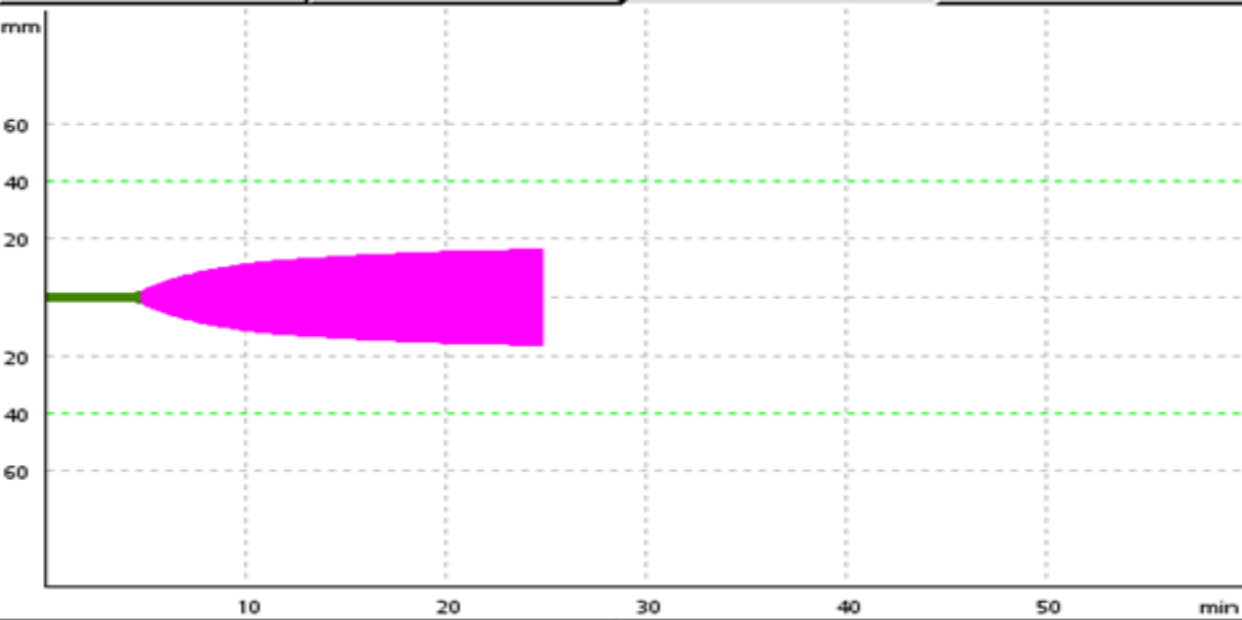
EX-test	Fast overview over the coagulation process (extrinsic coagulation activation using recombinant tissue factor) .
FIB-test	Functional qualitative detection of the fibrinogen level (using dual platelet inhibition by Cytochalasin D and a synthetic fibrinogen receptor antagonist)
AP-test	Assessment of coagulation with fibrinolysis inhibition (using the direct plasmin antagonist aprotinin)
IN-test	Assessment of coagulation with intrinsic activation (using ellagic acid)
HI-test	IN-test with heparin inhibition (using heparinase-I, a heparin-cleaving enzyme)
TPA-test	Assessment of coagulation with fibrinolysis activation (using recombinant tissue plasminogen activator)
RVV-test	Screening test for direct FXa antagonists (activator: Russel Viper Venom, an activator of FX), also sensitive to thrombin antagonists
ECA-test	Screening test for direct thrombin antagonists (activator: ecarin, an activator of prothrombin)
NA-test	Assessment of coagulation following recalcification (non-activated)

Praktický dopad používání ROTEM na KARIM FN Motol

Tab. 1. Prehľad spotreby ČMP za obdobie bez ROTEM (2009-2012) a po implementácii ROTEM do dennej praxe (2013-2015)

Obdobie	Spotreba ČMP	Cena za ČMP	Počet pacientov
2009	6097 jednotiek	4.924 800 Kč	774
2010	7809 jednotiek	6.357 334 Kč	724
2011	6138 jednotiek	4.926 769 Kč	809
2012	6331 jednotiek	5.153 183 Kč	794
2013	4028 jednotiek	3.357 866 Kč	821
2014	2990 jednotiek	2.492 556 Kč	723
2015	2173 jednotiek	1.811 479 Kč	736





1: [redacted] **FIBTEM**

ST: 14:21:50 RT: 00:25:22

CT:	285 s	
CFT:	---	
α :	---	
A10:	14 mm	[0007 -- 0023]
A20:	17 mm	[0008 -- 0024]
MCF:	* 17 mm	[0009 -- 0025]
ML:	* 0 %	

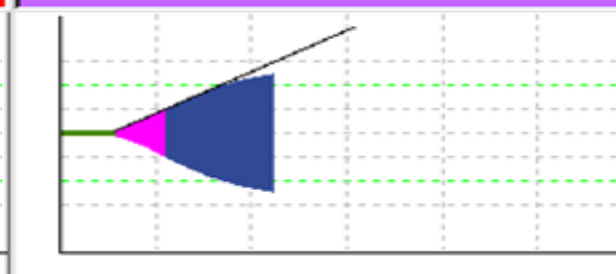
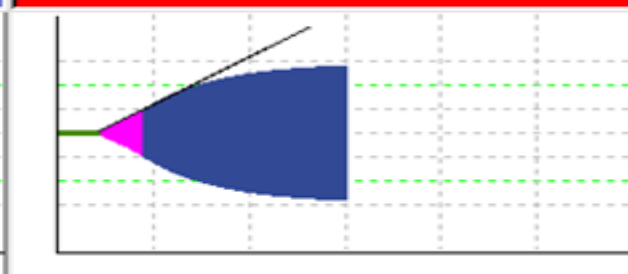
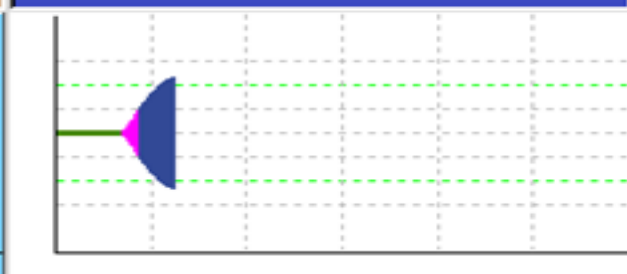
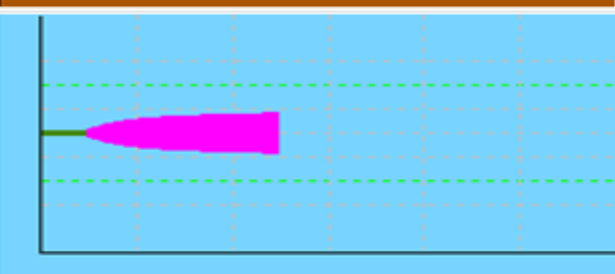
Patient data Print Stop channel 1 Save/clear channel 1

FIBTEM

INTEM

EXTEM

APTEM



1: [redacted]

ST: 14:21:50 RT: 00:25:22

CT: 285 s

CFT: ---

α : ---

A10: 14 mm [0007 -- 0023]

1: [redacted]

ST: 14:34:26 RT: 00:12:46

CT: 420 s [0100 -- 0240]

CFT: 102 s [0030 -- 0110]

α : * 70 ° [0070 -- 0083]

A10: ---

1: [redacted]

ST: 14:16:39 RT: 00:30:32

CT: 273 s [0038 -- 0079]

CFT: 270 s [0034 -- 0159]

α : 46 ° [0063 -- 0083]

A10: 40 mm [0043 -- 0065]

1: [redacted]

ST: 14:24:33 RT: 00:22:38

CT: 349 s

CFT: 319 s

α : 41 °

A10: 36 mm

Krvácení

- Arteriální
- Venózní
- Kapilární

- Vnitřní
- Vnější



- The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al. Crit. Care. 2016 Apr 12;20:100.

- Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Eur J Anaesthesiol. 2013 Jun;30(6):270-382.

- Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči. Blatný J, Bláha J, Cvachovec K, et al. Anest intenziv Med 2017; 28: 263-269

- Česko-Slovensky mezioborovy doporučený postup diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení (ŽOK) u dětských pacientů v intenzivní a perioperační péči. Zaoral T, Blatný J, Vobruba V, et al. Čes-slov Pediat 2018; 73 (1): 57– 61.

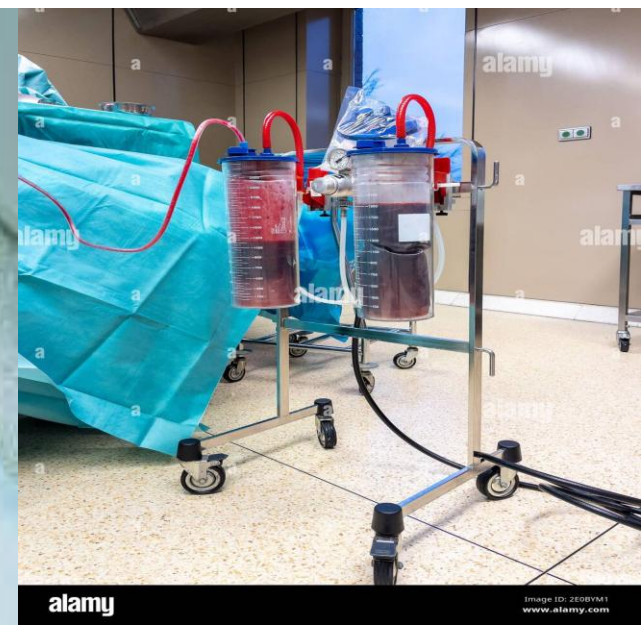
Chirurgický zdroj či koagulopatie (věčný boj)



Život ohrožující krvácení

- pokračující krevní ztráta přesahující objem 150 ml/min
- ztráta 50 % objemu krve během 3 hodin
- krevní ztráta v lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí (např. krvácení do CNS)
- ztráta objemu krve v průběhu 24 hodin
- přítomnost klinických a laboratorních známek tkáňové hypoperfuze v průběhu krvácení

- Empirický management
- Point of care (ROTEM/agregometrie)
- Vypracované postupy pro speciální situace (žok během polytraumatu, porodnické krvácení) - multidisciplinární přístup



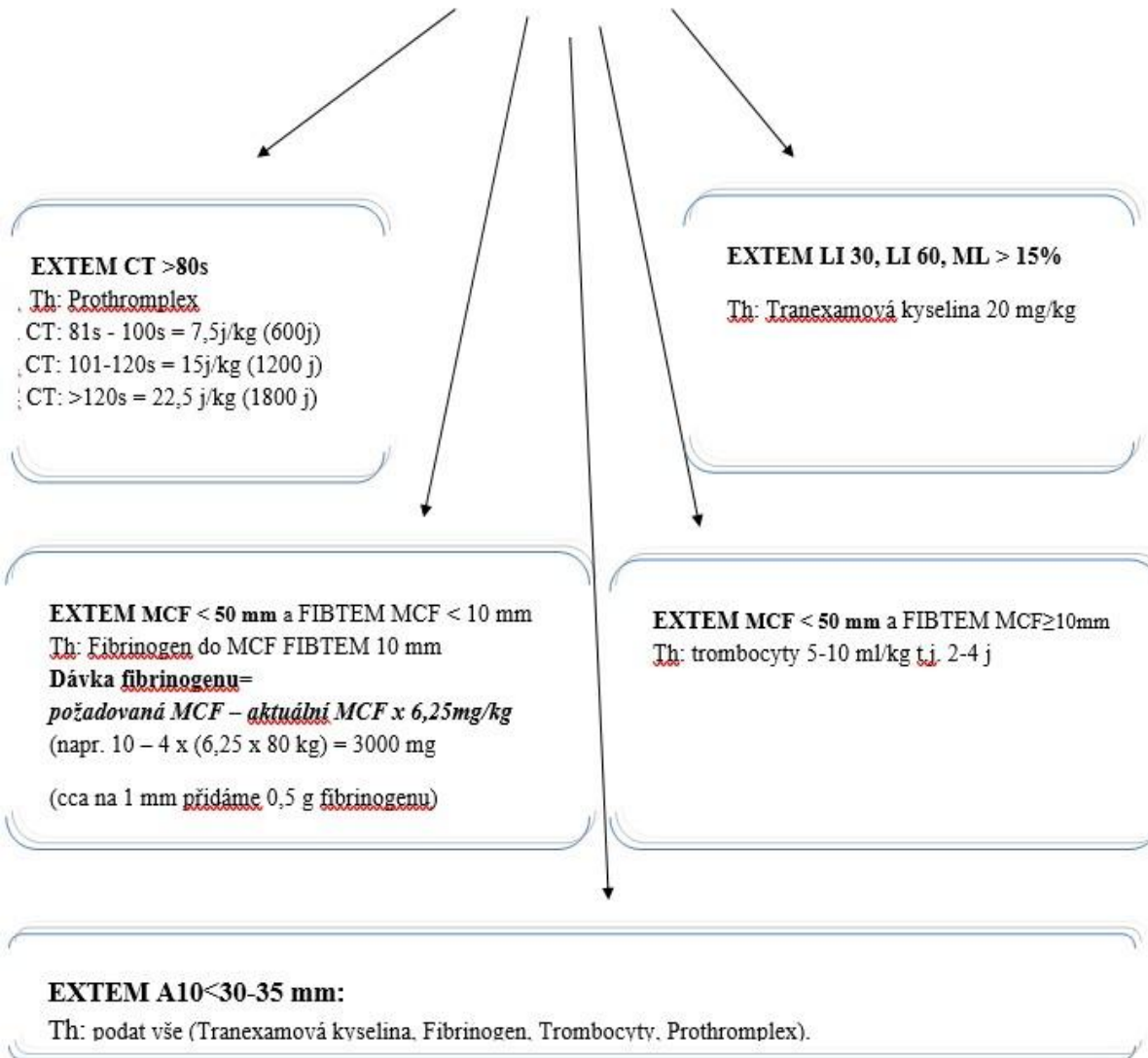
Použití viskoelastických metod u ŽOK (pokud to jde tak vždy)

- Transfúzní protokol není dostačující ke korekci traumatické koagulopatie!
- Běžné testy jsou nepraktické!
- (nicméně ASTRUP, Hb jdou bedside)
- Během 5 min výsledek
- Normální ROTEM ukazuje na chirurgický zdroj (ne vždy 😊)

1. **ROTEM** - EXTEM, FIBTEM, INTEM
2. **PFA 200** - CoI/EPI, CoI/ADP
3. **Při patologii CT EXTEM a INTEM** – provést dTT a anti Xa (diagnostika NOAC) , ECA a RVV test u clotpro

ROTEM - EXTEM, FIBTEM, INTEM

(měří sekundární hemostázu – vznik fibrinové zátky)



INTEM – ak je CT > 240 s - porovnej s HEPTTEM!

HEPTTEM CT < 240 s - efekt heparinu - podej protamin (1000-2000j)

HEPTTEM CT > 240 s – hemofilie – podej Haemate 1000-1500 j (FVIII s vWF)

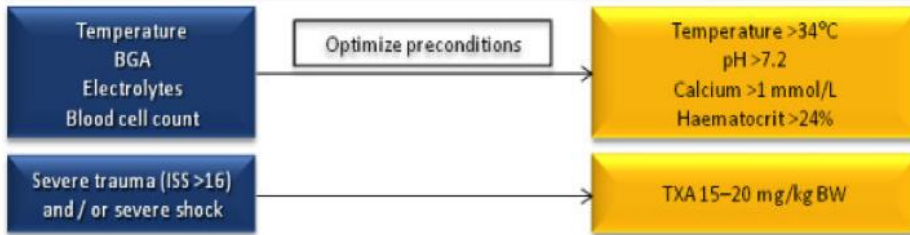
- Při patologii ROTEM - terapie dle schémy ROTEM
- Při patologii PFA Col/EPI a normálním ARAtem – podat desmopressin 0,4 j/kg (Octostim) nebo dle závažnosti stavu přípravky obsahující vWF (Haemate P 50 j/kg tj. 1000-1500 j), pokud krvácení neustane - podat 5-10 ml/kg tj. 2-4 j trombocytů
- Při patologii PFA Col/EPI a patologickém ARAtem – podat desmopressin (může zlepšit PFA i při patologii trombocytů), pokud krvácení neustane – podat 5-10 ml/kg tj. 2-4 j trombocytů
- v případě, že se PFA Col/EPI a krvácení nenormalizuje - podat Novoseven 15-30 ug/kg tj. 1-2 mg (Cílem podávání Novoseven je obejít primární hemostázu!)
- Při normálním nálezu Col/EPI provést vyšetření PFA Col/ADP a ADPtem - dále postupovat podobně jako při Col/EPI a ARAtem

Obecné kroky k podpoře hemostázy:

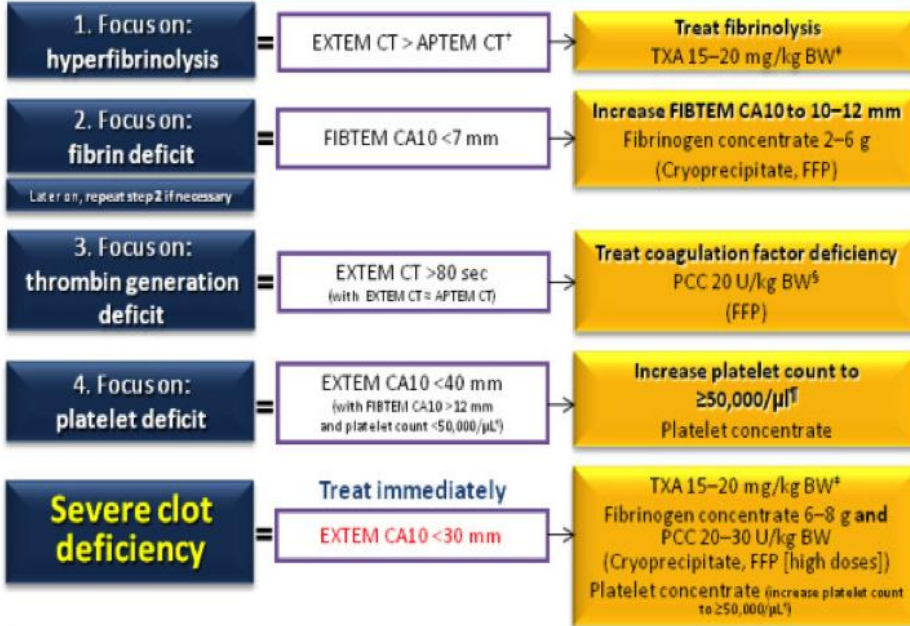
Hb ≥ 100 g/litr tj. HCT ≥ 0,3 (je potřebný k normální primární hemostáze),

normální pH, normální calcium, normální magnezium, snaha o normotermii

Algorithm for treating bleeding in patients with trauma-induced coagulopathy



Run ROTEM (EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM)*



ROTEM may also identify:

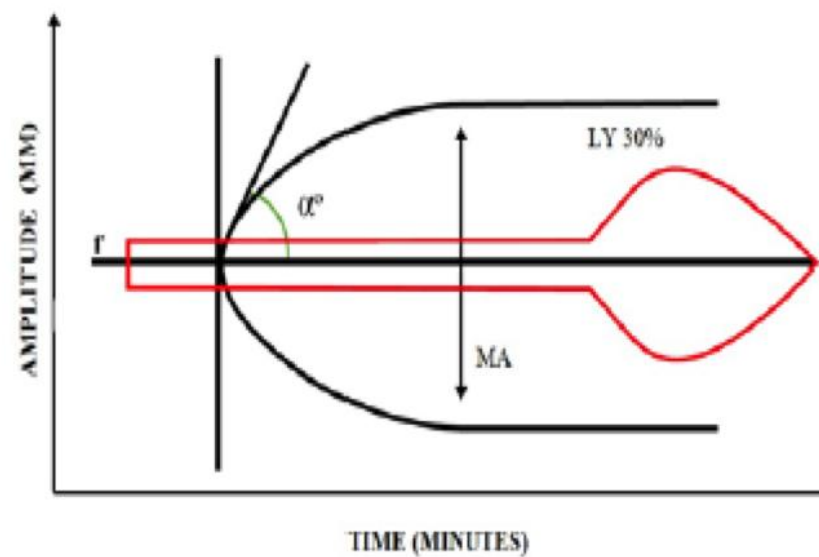


Figure 1. Normal TEG tracing (in black) resembles a wide flat (non-functional) shovel with a short handle. The superimposed “shovel” (in red) demonstrates a tracing with a prolonged r, flat α angle, small MA, and increased LY 30, indicative of a systemic coagulopathy with fibrinolysis.

Recommendations Based on Abnormal TEG Tracing^{1,7}

Significant Finding on “Standard” TEG Tracing	Potential Therapeutic Intervention
Prolonged r-value (> 7 minutes)	Plasma and/or prothrombin complex concentrate
Low or flat α angle (< 45°)	Cryoprecipitate
Narrow MA (< 48 mm)	Platelets +/- DDAVP +/- Cryoprecipitate
Increased LY30 (> 7.5%)	Anti-fibrinolytic agent

Peripartální život ohrožující krvácení – postupy porodníka

Pařízek A., Binder T., Černý V., Kvasnička J.

PORODNICE.CZ



Diagnostika a lokalizace zdroje krvácení

Definice:

rychle narůstající krvetní ztráta, která je klinicky odhadnuta na 1500 ml a více a která je spojena s rozvojem klinických a/nebo laboratorních znamenk těžké hypoperfúze těhotné/rodícího/děložky

Identifikace zdroje krvácení:

1. vyšetření v zrcadlech
2. palpační bimanuální vyšetření
3. vyšetření ultrazvukem

Další postupy:

1. zhodnocení a zajištění základních životních funkcí
2. přivolání členů krizového týmu
3. zahájení monitorace základních životních funkcí
4. zahájení oxygenotapie
5. zajištění/kontrola vstupů do krevního řečiště
6. zahájení náhrady tekutin/tekutinové resuscitace
7. podání uterotonik iv.
8. zvažování následujících postupů:
 - masáž dělohy
 - bimanuální komprese dělohy
 - externí komprese savy

Doporučená úvodní laboratorní vyšetření:

1. krevní obraz
2. základní koagulační vyšetření (aPTT, PT)
3. hladina fibrinogenu
4. předtransfuzní vyšetření (krevní skupina, screening nepravděpodobných protilátek proti erytrocytům, test kompatibility)
5. orientační test sražení krve s trombinem



- Úvodní požadavky na transfuzní přípravky (dále jen TP)
1. plazma (v iničiální fázi zajištění dostupnosti) minimálně 4 transfuzních jednotek – dále jen T.U.)
 2. erytrocyty (v iničiální fázi zajištění dostupnosti) minimálně 4 T.U.)

POUŽITÉ ZKRATKY:

PŽOK – peripartální život ohrožující krvácení
 aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
 PT – protrombinový čas
 ATB – antibiotika
 T.U. – transfuzní jednotka
 TP – transfuzní přípravek
 rFVIIa – rekombinantní aktivovaný faktor VII

Odstraňování příčiny krvácení

Hypotonie/atonie dělohy	Krok 1 1. masáž dělohy 2. uterotonika - oxytocin, lépe carbetocin - methylergometrin 3. prostaglandiny 4. digitální nebo instrumentální reverze dutiny děložní <i>Říí neúspěchu</i>	Krok 2 1. odstranění koagul 2. uterotonika <i>alternativně</i> 3. Bakriho balonkový katetr, event. tamponáda poševní <i>Říí neúspěchu neodkladně</i>	Krok 3 1. chirurgická intervence (postupně devaskularizace dělohy) - podvaz aa. uterinae a aa. ovariace - B-Lynchova sutura dělohy - podvaz aa. iliace internae 2. selektivní katetrizační embolizace aa. uterinae (pokud je dostupná intervenční radiologie) 3. zvažování podání rekombinantního aktivovaného faktoru VII (NovoSeven®)	Hysterektomie u ženy ve fertilitním věku je závažným činem, který výrazně ovlivní její další život. K hysterektomií přistupujeme velmi opatrně a individuálně. Indikace k hysterektomií: 1. pokračující PŽOK přes vyčerpání všech dostupných léčebných postupů 2. devastující poranění dělohy 3. děloha jako předpokládaný zdroj sepse Při abdominálním chirurgickém řešení PŽOK jsou kontraindikovány metody regionální anestezie (epidurální, subarachnoidální). Chirurgická intervence prováděná vždy v lv. ATB doně.
Zadržení placenty	Krok 1 1. oxytocin, lépe carbetocin 2. kontrolovaná trakce pupočníku <i>Říí neúspěchu</i>	Krok 2 1. manuální vyjmutí pod profylaktickou ATB donou		
Zadržetí části placenty	Krok 1 1. oxytocin, lépe carbetocin 2. manuální reverze, vyjmutí zadržetých částí 3. šetrná instrumentální reverze <i>Říí neúspěchu</i>	Krok 2 1. postup jako u atonie dělohy		
Ruptura/děložnice dělohy	Krok 1 1. laparotomie a primární ošetření dělohy <i>Říí neúspěchu</i>	Krok 2 1. hysterektomie, nepovede-li se primární ošetření		
Inverze dělohy	Krok 1 1. manuální reverze dělohy (v celkové anestezii nebo vyčkat vymizení účinku uterotonik) <i>Říí neúspěchu</i>	Krok 2 1. laparotomie - reverze dělohy		
Jiný zdroj				
Kombinace zdrojů				
DiC				
Primární hematologická porucha				

Léky a jejich dávkování

Oxytocin (Oxytocin®)

zahájení léčby:
 10 IU l.m. a 20-40 IU v 1000 ml infuzního roztoku, rychlost: 60 kapek/min
 dále: 20 IU v 1000 ml infuzního roztoku, rychlost: 40 kapek/min, až do zastavy krvácení

Carbetocin (Duratocin®)

náhrada infuzního podání oxytodu
 100 µg lv. (doba podání 1 minuta)

Methylergometrin

zahájení léčby:
 0,2 mg l.m. nebo pomalu i.v.
 dále: po 15 minutách opakovat podání 0,2 mg methylergometrinu l.m. nebo 0,2 mg l.m. nebo pomalu i.v. každé 4 hodiny, nepřesáhnout dávku 1 mg (pět dávek 0,2 mg)

Prostaglandiny F_{2α}

v případě, že krvácení pokračuje i po podání oxytocinu, carbetocinu, event. ergometrinu

Dinoprostun (Euzaprost P®)

5 mg v 500 ml infuzního roztoku, rychlost: 5 ml/h (= 300 ml/h), nepřesáhnout dávku 20 mg není-li odezva, podat carbetocin (Prostin 15M®)

Carbetocin (Prostin 15M®)

zahájení léčby:
 0,25 mg l.m. event. intramyometrálně dále: podle potřeby každých 15 minut 0,25 mg l.m. nepřesáhnout dávku 2 mg (osm dávek 0,25 mg)

Rekombinantní faktor VIIa (NovoSeven®)

zahájení léčby:
 90-120 µg/kg lv. pomalá bolusová injekce dále: při pokračování krvácení a klinickém předpokladu účinnosti opakování dávky lze zvážit podání dalších dávek rFVIIa

Kyselina tranexamová (Exacy®)

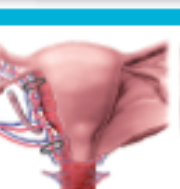
1 g lv. (doba podání 1 minuta) podle potřeby 1 g lv. po 30 minutách



Oxytocin, carbetocin, prostaglandiny



Bakriho balonkový katetr



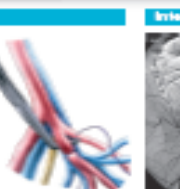
Podvaz aa. uterinae a aa. ovariace



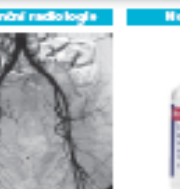
B-Lynchova sutura dělohy



Haymanova sutura dělohy



Podvaz aa. iliace internae



Selektivní katetrizační embolizace aa. uterinae



Rekombinantní faktor VIIa

Management bez ROTEM/TEG (a nebo když už není čas ani na POC)



Empirický přístup:

- **Cévní vstupy** (CŽK není život zachraňující, 14G (oranžová má vyšší průtok, na zvažení i.o. či dial. Kat-)
- **Tekutiny** (omezení krystaloidů a hlavně koloidů, , zvaž masivní transfuzní protokol)
- Vasopresory + art. Katétr - udělej astrupa či bed-side Hb (**transfuzní práh 70 g/L**- 100g/L)
- Dej brzy **fibrinogen** většinou 2-4G i.v. , Exacyl 1G á 8hod i.v.
- PMK, zvaž cell-saver
- Udržuj pH (ventilace, tekutiny, HCO₃) teplotu (teplotní čidlo 😊) a calcium (každé 2-3 TU EBR by se mělo podat)
- anesteziologické **Ultimum refugium – Novoseven 8mg i.v.**
- **Donuť chirurga k prozatímnímu rychlému řešení** (clamping aorty/ plicnice, komprese krvácení rouškama, rukou) – než získáš tlak a tekutiny (zvaž damage control surgery)

Poznámky:

- erythrocyty (EBR) a mraženou plazmu (MP) v poměru 1:1 až 2:1, **pokud třeba použij 0 neg.**
- trombocyty podáváme při poklesu hodnoty pod 50x10⁹/l či lze EBR:MP: PLT 6:6:1
- u polytraumat nebo kraniotraumat při hodnotě pod 100x10⁹/l (u polytraumat lze použít masivní transfúzní protokol tj. EBR:MP:trombocyty v poměru 1:1:1)
- fibrinogen 25-50 mg/kg s cílem fibrinogenu nad 2 g/l (MP nestačí ke korekci hypofibrinogenemie)
- MP - při hodnotě PT-r (ratio protrombinového času) nebo INR nad 1,5 (20 ml/kg/ koncentrát faktorů protrombinového komplexu 25-50 j/kg)
- Exacyl (tranexamová kyselina) 20-25 mg/kg (u traumat pokračovat v 8 hodinové infuzi v dávce 15 mg/kg)
- podávat FXIII (fibrogammin) v dávce 30 mg/kg při hladině pod 60% nebo 3-5ml/kg MP
- aktivovaný rekombinantní faktor VIIa (Novoseven) používáme jako ultimum refugium“: úvodní dávka 100-140 µg/kg i.v. (HB 60, PLT 50, pH nad 7,2, FIB 0,5 G/L dobrá teplota i INR)
- Při pokračování krvácení lze zvážit podání dalších dávek rFVIIa cca 100 µg/kg, obvykle ve 2-4 hodinových intervalech.

Děkuji za pozornost!