

R O Z P R A W A D O K T O R S K A

**Zastosowanie algorytmu postępowania
hemostatycznego opartego na wynikach
tromboelastometrii u pacjentów z
masywnym urazem**

Iek. Natalia Kozera

Promotor: dr hab. Waldemar Goździk, prof. nadzw.



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Wydział Lekarski

Wrocław, 2020

PODZIĘKOWANIA

Serdeczne podziękowania Panu prof. nadzw dr. hab Waldemarowi Goździkowi za inspirację, motywację i wsparcie w trakcie realizacji niniejszej pracy.

Dziękuję również wszystkim osobom zaangażowanym w przygotowanie mojej rozprawy doktorskiej, na każdym jej etapie.

SPIS TREŚCI

Spis treści	1
Wykaz stosowanych skrótów	4
Wstęp	6
1. Mnogie obrażenia ciała	6
1.1 Epidemiologia	6
1.2 Definicja	7
1.3 Wybrane skale kliniczne	8
1.3.1 Skale patofizjologiczne	8
1.3.2 Skale anatomiczne	9
1.3.3 Inne skale i parametry prognostyczne	10
1.4 Strategia leczenia MOC - Damage Control	13
2. Wstrząs urazowy	13
2.1 Ostra koagulopatia pourazowa (ATC)	14
2.1.1 Hipofibrynogenemia	19
2.2 Masywny krwotok i masywna transfuzja - definicje	19
2.3 Strategie leczenia masywnego krwotoku	20
2.3.1 Strategie konwencjonalne	20
2.3.2 Strategia zindywidualizowana	21
2.4 Niepożądane konsekwencje transfuzji	21
3. Diagnostyka zaburzeń krzepnięcia	22
3.1 Klasyczne badania układu krzepnięcia	23
3.2 Globalne testy hemostazy	24
3.2.1 Zasada działania tromboelastometru	25
3.2.2 Interpretacja wyników tromboelastometrii	27
Cele i założenia pracy	30
Materiał i metody	31
1. Materiał	31
1.1 Grupa badana (B)	31
1.2 Grupa kontrolna (K)	33
2. Metody	35
2.1 Metody przeprowadzanie badań	35

2.1.1	Algorytm postępowania hemostatycznego oparty na wynikach tromboelastometrii	37
2.1.2	Badanie tromboelastometryczne	40
2.1.3	Podstawowe badania laboratoryjne.....	43
2.2	Metody statystycznego opracowania wyników.....	44
	Wyniki	45
1.	Porównanie grupy badanej (B) i kontrolnej (K)	45
1.1	Porównanie parametrów demograficznych i ocena ciężkości doznanych obrażeń w grupie badanej i kontrolnej.....	45
1.2	Porównanie szacowanego ryzyka masywnej transfuzji i zaawansowania zaburzeń perfuzji tkankowej w grupie badanej i kontrolnej	46
1.3	Porównanie wyjściowych standardowych laboratoryjnych parametrów układu krzepnięcia (APTT, PT, INR) i morfologii krwi obwodowej (Hb, PLT).....	47
2.	Porównanie struktury przetoczeń w grupie badanej (B) i kontrolnej (K)	48
2.1	Koncentrat krwinek czerwonych (KKCZ)	48
2.2	Świeżo mrożone osocze (FFP).....	52
2.3	Koncentrat krwinek płytkowych (KKP)	55
2.4	Koncentrat fibrynogenu.....	56
2.5	Krioprecypitat.....	57
2.6	Koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC).....	58
2.7	Kwas traneksamowy	59
2.8	Rekombinowany czynnik VIIa.....	60
3.	Porównanie laboratoryjnych parametrów układu krzepnięcia i poziomu hemoglobiny w grupie badanej (B) i kontrolnej (K)	60
3.1	Przy przyjęciu do Oddziału Intensywnej Terapii.....	60
3.2	W pierwszej dobie pourazowej.....	61
3.3	W drugiej dobie pourazowej.....	62
4.	Porównanie parametrów zaawansowania zaburzeń perfuzji tkankowej w grupie badanej (B) i kontrolnej (K) w czasie.....	63
4.1	Niedobór zasad (BE) we krwi tętniczej	63
4.2	Poziom mleczanów (lac) we krwi tętniczej.....	64
4.3	pH krwi tętniczej.....	66
5.	Porównanie wyników leczenia pomiędzy grupą badaną (B) i kontrolną (K)	66
5.1	Śmiertelność wczesna (30 dniowa)	66
5.2	Czas hospitalizacji w OIT oraz w szpitalu	67
5.3	Czas wentylacji mechanicznej	67

5.4	Częstość występowania ostrej niewydolności nerek z koniecznością stosowania terapii nerkozastępczej.....	67
5.5	Czas stosowania leków wazopresyjnych.....	68
6.	Porównanie częstości wystąpienia masywnej transfuzji w grupie badanej (B) i kontrolnej (K) - struktura przetoczeń i wyniki leczenia.....	68
7.	Analiza parametrów ROTEM grupy badanej w czasie.....	70
7.1	EXTEM.....	70
7.2	INTEM.....	71
7.3	FIBTEM.....	72
7.4	APTEM.....	75
8.	Zaburzenia krzepnięcia związane z ostrą koagulopatią pourazową w badaniu tromboelastometrycznym.....	76
8.1	Hiperfibrynoliza.....	76
8.2	Zaburzenia stabilności skrzepu.....	77
8.2.1	Hipofibrynogenemia.....	78
8.3	Zaburzenia generacji trombiny.....	81
	Omówienie wyników i dyskusja.....	83
1.	Porównanie grup na podstawie danych demograficznych oraz oceny ciężkości obrażeń.....	84
2.	Parametry ROTEM jako wczesne predyktory masywnego krwotoku.....	86
3.	Zmiana paradygmatu leczenia zaburzeń hemostazy u pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała.....	88
4.	Hipofibrynogenemia i zaburzenia polimeryzacji fibryny.....	90
4.1	Fibrynoliza.....	93
4.2	Zaburzenia generacji trombiny.....	94
5.	Ocena wpływu zastosowania postępowania hemostatycznego opartego na parametrach rotacyjnej tromboelastometrii na wynik leczenia chorych z MOC.....	95
	Wnioski.....	98
	Spis Tabel.....	99
	Spis wykresów.....	100
	Spis rysunków.....	101
	Streszczenie.....	102
	Piśmiennictwo.....	106

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ROTEM - rotacyjna tromboelastometria

VEM – viscoelastic methods (metody wiskoelastometryczne)

TEG - tromboelastografia

GDT - Goal Directed Therapy (terapia ukierunkowana na cel)

MOC - mnogie obrażenia ciała

OW - obrażenia wielonarządowe

MOF - Multiorgan Failure (niewydolność wielonarządowa)

MODS - Multiorgan Dysfunction Syndrome (zespół niewydolności wielonarządowej)

DC - Damage Control (kontrola uszkodzeń)

GCS - Glasgow Coma Scale (skala Glasgow)

RTS - Revised Traumatic Score (Zmodyfikowany Wskaźnik Urazowy)

SAP - Systolic Arterial Pressure (ciśnienie skurczowe krwi)

AIS - Abbreviated Injury Scale (Skrócona Skala Obrażeń)

ISS - Injury Severity Score (Wskaźnik Ciężkości Obrażeń)

APACHE II - Acute Physiology and Clinical Health Evaluation II

TASH - Trauma Associated Severe Hemorrhage

SI - Shock Index (wskaźnik wstrząsowy, wskaźnik Allgower'a)

CT - czas krzepnięcia

CFT - czas tworzenia stabilnego skrzepu

A10 - amplituda skrzepu po 10 minutach

MCF - maksymalna amplituda

ML - maksymalna liza

OIT - Oddział Intensywnej Terapii

ATC - Acute Traumatic Coagulopathy (ostra koagulopatia pourazowa)

TF - tissue factor (czynnik tkankowy)

APTT - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

PT - czas protrombinowy

INR - międzynarodowy wskaźnik znormalizowany

PLT - poziom płytek krwi

Hb - poziom hemoglobiny

Lac - poziom mleczanów

BE - niedobór zasad

KKCZ - koncentrat krwinek czerwonych

FFP - świeżo mrożone osocze

KKP – koncentrat krwinek płytkowych

PCC - kompleks czynników zespołu protrombiny

TBI - Traumatic Brain Injury (urazowe uszkodzenie mózgu)

TRALI – Transfusion Related Acute Lung Injury (ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc)

TACO – Transfusion Associated Circulatory Overload (poprzetoczeniowe przeciążenie układu krążenia)

TRIM – Transfusion Related Immunomodulation (immunomodulacja zależna od przetoczenia)

WSTĘP

Urazy są główną przyczyną śmierci dzieci i młodych dorosłych (15-29 rż), a trzecią przyczyną wśród wszystkich zgonów ogólnie na świecie. Udzielenie pomocy rannemu wymaga najczęściej zaangażowania wielu specjalistów różnych dyscyplin medycznych oraz użycia zaawansowanych metod diagnostyczno- terapeutycznych. Koszty leczenia, a także społeczno- ekonomiczne skutki czasowej lub trwałej niepełnosprawności osób w wieku produkcyjnym są ogromne.

Pomimo ciągłego rozwoju systemu ratownictwa medycznego oraz tworzenia wyspecjalizowanych centrów urazowych, odsetek zgonów oraz trwałej niepełnosprawności w wyniku urazu pozostaje wysoki.¹ Blisko 40% chorych urazowych ginie wskutek masywnego krwawienia i wstrząsu krwotocznego. Wystąpienie ostrej koagulopatii pourazowej (Acute Traumatic Coagulopathy, ATC) zwiększa ryzyko masywnych przetoczeń preparatów krwiopochodnych, co pociąga za sobą gwałtowny wzrost śmiertelności oraz prowadzi do wystąpienia niewydolności wielonarządowej (MOF).² Zapoczątkowana w 2013 roku przez multidyscyplinarną grupę ekspertów inicjatywa "The STOP the Bleeding Campaign" ma na celu optymalizację terapii pacjenta urazowego.³ Poszukiwanie i wdrażanie nowych standardów postępowania terapeutycznego, a zwłaszcza nowoczesnej diagnostyki laboratoryjnej układu krzepnięcia może się przyczynić do poprawy wyników leczenia.

1. MNOGIE OBRAŻENIA CIAŁA

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Zgodnie z raportem "Injuries and Violence - The Facts" Światowej Organizacji Zdrowia rocznie z przyczyn urazowych umiera około 5,8 mln ludzi. Około 25% z nich ginie w wyniku wypadków komunikacyjnych, które do 2030 będą prawdopodobnie piątą

przyczyną zgonów na całym świecie. Globalnie wśród wszystkich trwałych niepełnosprawności 15% to wynik doznanego wcześniej urazu. Całkowite koszty bezpośrednie i pośrednie (utrata produktywności, koszty socjalne) ponoszone w związku z urazami, szczególnie wypadkami komunikacyjnymi, są szacowane na średnio 1-2% PKB rocznie (dla Polski w 2010 r to ok 10 miliardów dolarów).⁴

W Polsce urazy są czwartą pod względem częstości przyczyną śmierci (6,5% zgonów w 2010 r.) i podobnie jak na świecie pierwszą w przedziale wiekowym 5-44 (ponad 40% zgonów w tej grupie w 2010 r. w Polsce to wynik urazu). Wśród przyczyn urazów najczęstsze są samobójstwa, następnie wypadki komunikacyjne oraz upadki.⁵

1.2 DEFINICJA

Podobnie jak nie istnieje jednolity profil chorego urazowego, nie ma również jednej uniwersalnej definicji masywnego urazu. Na stan kliniczny pacjenta ma wpływ szereg czynników: rozległość i rodzaj urazu, dane demograficzne, stan zdrowia chorego przed wypadkiem i wiele innych. W prezentowanej pracy określono mnogie obrażenia ciała (MOC) jako jednoczesne obrażenia co najmniej dwóch różnych okolic ciała, z których każde z osobna stanowi wskazanie do hospitalizacji, wymaga specjalistycznego leczenia i potencjalnie może zagrażać życiu lub spowodować trwałe uszczerbek na zdrowiu. Jest to definicja najczęściej spotykana w piśmiennictwie anglosaskim, jest również zgodna z tą powszechnie stosowaną w Polsce. Wyrażenie - mnogie obrażenia ciała, jest niekiedy stosowane zamiennie z terminologią - multi lub politrauma. W nazewnictwie wyróżnia się też obrażenia wielomiejscowe (WOC) - niestwarzające bezpośredniego zagrożenia dla życia obrażenia co najmniej dwóch okolic ciała oraz obrażenia pojedyncze lub izolowane (IOC). Obrażenia wielonarządowe (OW) to natomiast skutek urazu dla co najmniej dwóch narządów danej okolicy ciała. W klasycznym podejściu wyróżniamy cztery anatomiczne okolice:

- Głowa, szyja, kręgosłup szyjny
- Klatka piersiowa, kręgosłup piersiowy
- Jama brzuszna, przestrzeń zaotrzewnowa, kręgosłup lędźwiowy
- Kończyny, miednica i obręcze

Niekiedy jako osobne okolice wyróżniane są dodatkowo: twarz i twarzoczaszka oraz obrażenia zewnętrzne (skóry i tkanek miękkich). Powyższy podział jest uniwersalny i używany w wielu urazowych skalach anatomicznych oceniających stopień doznanych obrażeń.

W ocenie prawdopodobieństwa wystąpienia masywnego krwawienia i niewydolności wielonarządowej w przebiegu politraumatyzacji przydatna może być też identyfikacja obrażeń tzw. okolic wstrząsoporodnych np. niestabilne złamania miednicy, otwarte i/lub przemieszczone złamania kości udowej i urazy dużych naczyń.

1.3 WYBRANE SKALE KLINICZNE

W praktyce klinicznej do ilościowej i jakościowej oceny ciężkości doznanych obrażeń stosuje się wiele skal patofizjologicznych, anatomicznych i mieszanych. Szybko identyfikują najciężej rannych lub zagrożonych wystąpieniem masywnego krwotoku. Oprócz znaczenia rokowniczego, pozwalają na porównywanie ciężkości doznanych obrażeń oraz wyników leczenia różnych grup chorych.

1.3.1 Skale patofizjologiczne

Wśród najczęściej stosowanych skal patofizjologicznych jest skala śpiączki Glasgow (Glasgow Coma Scale - GCS). Skala GCS jest powszechnie używaną skalą liczbową służącą do oceny stopnia zaburzeń świadomości na podstawie uzyskanej w trakcie badania odpowiedzi słownej, ruchowej i reakcji otwierania oczu na bodziec. Jej zastosowanie i wartość prognostyczna może być jednak wątpliwa w przypadku chorych urazowych bez TBI (Trauma Brain Injury) poddanych analgesacji i zaintubowanych na miejscu zdarzenia. Jest składową innych skal stosowanych w Medycynie Ratunkowej.

Równie szeroko stosuje się Zmodyfikowaną Skalę Ciężkości Urazu lub Zmodyfikowany Wskaźnik Urazowy (Revised Trauma Score - RTS). Jest to skala oparta na parametrach fizjologicznych (punktacja GCS, skurczowe ciśnienie tętnicze, ilość oddechów/min) służąca szybkiej ocenie stanu pacjenta i rokowania co do szans jego

przeżycia (tabela 1). Jest także stosowana na etapie kwalifikacji chorego do transportu i leczenia w Centrum Urazowym.⁶

Tabela 1 - Skala RTS

Zmienna	Wartość	Punkty
Skala GCS	13-15	4
	12-9	3
	8-6	2
	5-4	1
	3	0
Skurczowe ciśnienie tętnicze SAP (mmHg)	> 89	4
	89-76	3
	75-50	2
	49-1	1
	0	0
Częstość oddechów (/min)	29-10	4
	>29	3
	9-6	2
	5-1	1
	0	0
RTS = 0.9368 (GCS) + 0.7326 (SAP) + 0.2908 (Odd)		

1.3.2 Skale anatomiczne

Wśród najpopularniejszych skal anatomicznych znajdują się m.in Skrócona Skala Obrażeń (Abbreviated Injury Scale - AIS) oraz jej modyfikacja- Wskaźnik Ciężkości Obrażeń (Injury Severity Score - ISS). System skal AIS - ISS jest powszechnie stosowany do charakteryzowania doznanych przez pacjenta obrażeń, porównywania różnych

populacji chorych oraz jako system rokowniczy. Wyniki obu skal pozostają w korelacji ze śmiertelnością po urazie oraz czasem hospitalizacji.⁷

Skrócona Skala Obrażeń (AIS) to skala przypisująca indywidualny, odpowiedni kod dla urazu w zależności od anatomicznej okolicy urazu, jego rodzaju oraz ciężkości. Ciężkość jest stopniowana od 1 do 6, gdzie obrażenia są określane jako:

- 1 - Brak lub drobne
- 2 - Lekkie / umiarkowane
- 3 - Poważne (nie zagrażające życiu)
- 4 - Bardzo poważne / ciężkie (zagrażające życiu)
- 5 - Krytyczne (zagrażające życiu, rokowanie niepewne)
- 6 - Śmiertelne (bez względu na wdrożone leczenie)

Wskaźnik Ciężkości Obrażeń (ISS) to suma kwadratów trzech najciężej uszkodzonych okolic anatomicznych ciała wg punktacji AIS ($ISS = AIS1^2 + AIS2^2 + AIS3^2$). Maksymalna wartość w skali ISS to 75 punktów. Pacjent otrzymuje również maksymalną liczbę punktów, jeśli obrażenia którejkolwiek okolicy ciała określono jako śmiertelne. Obecnie w użyciu znajduje się również zmodyfikowana skala ISS - Nowy Wskaźnik Ciężkości Obrażeń (NISS), który bierze pod uwagę trzy najcięższe obrażenia narządowe.

1.3.3 Inne skale i parametry prognostyczne

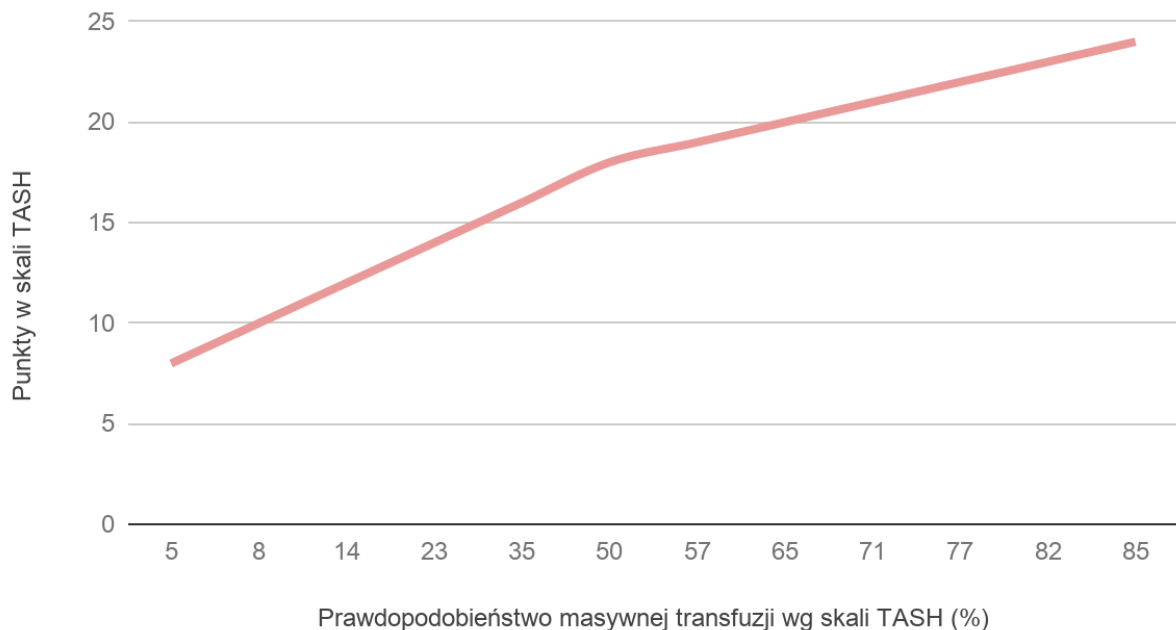
W ocenie stanu klinicznego krytycznie chorych osób dorosłych z mnogimi obrażeniami ciała może być również przydatna skala APACHE II (Acute Physiology and Clinical Health Evaluation II).⁸ Skala APACHE II, oparta na wynikach 12 rutynowych pomiarów czynności życiowych oraz parametrów fizjologicznych, ma udowodnione znaczenie rokownicze u pacjentów leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii.

W przypadku mnogich obrażeń ciała istotne znaczenie ma również wczesna identyfikacja pacjentów zagrożonych masywnym krwawieniem. Wskaźnik TASH (Trauma Associated Severe Hemorrhage) jest 28 punktową skalą estymującą ryzyko masywnej transfuzji w wyniku politraumy.⁹ (tabela 2 i wykres 1)

Tabela 2 - Skala TASH

Zmienna	Wartość	Punkty
Hb (g/dl)	< 7g/dl	8
	< 9g/dl	6
	< 10g/dl	4
	< 11g/dl	3
	< 12g/dl	2
BE	<-10	4
	<-6	3
	<-2	1
SAP	< 100	4
	< 120	1
HR	> 120	2
Wolny płyn w jamie otrzewnej	+	3
Niestabilne złamania miednicy	+	6
Otwarte złamanie kończyny z przemieszczeniem	+	3
Płeć męska	+	1
SUMA PUNKTÓW		

Prawdopodobieństwo masywnej transfuzji wg skali TASH



Wykres 1 - Prawdopodobieństwo masywnej transfuzji wg skali TASH

W ocenie prawdopodobieństwa masywnej transfuzji stosuje się również wskaźnik ciężkości wstrząsu (Shock Index - SI, inaczej wskaźnik Allgöwera) liczony jako iloraz częstości akcji serca i skurczowego ciśnienia tętniczego. $SI > 0,9$ jest związane ze zwiększonym ryzykiem masywnej transfuzji oraz zgonu. Jest wskaźnikiem zalecanym do oceny głębokości wstrząsu hipowolemicznego.^{10,11}

Obok wielu skal klinicznych stosowanych u pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała pomocne są również parametry oceniające stopień zaburzeń perfuzji tkankowej - poziom mleczanów (lac) oraz niedobór zasad (BE).¹² Zwłaszcza powtarzane pomiary obu parametrów, wraz z poziomem Hb/ Hct są uznanymi metodami monitorowania perfuzji i oksygenacji tkanek w przebiegu wstrząsu krwotocznego oraz oceny skuteczności wdrożonego leczenia. Istnieje zależność między wartością niedoboru zasad, a zapotrzebowaniem na preparaty krwiopochodne, ryzykiem rozwoju niewydolności wielonarządowej i zwiększoną śmiertelnością. W przewidywaniu ryzyka masywnej transfuzji BE wydaje się bardziej skuteczne niż klasyczna klasyfikacja głębokości wstrząsu krwotocznego wg ATLS.¹³

1.4 STRATEGIA LECZENIA MOC - DAMAGE CONTROL

Wg wytycznych International Trauma Life Support (ITLS) u niestabilnych hemodynamicznie pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała, z cechami aktywnego krwawienia należy natychmiast wdrażać strategię Damage Control (DC). Wyzwolone przez politraumę zaburzenia patofizjologiczne, w przypadku braku wczesnej interwencji medycznej, mogą prowadzić do klasycznej “triady śmierci” - hipotermii, kwasicy metabolicznej i koagulopatii, a w konsekwencji do niewydolności wielonarządowej (MODS - Multiple Organ Dysfunction Syndrome). DC to natychmiastowe zastosowanie procedur, mających przerwać krwawienie, zapobiec masywnej transfuzji oraz ostrej koagulopatii pourazowej. Do tego schematu należą:

- Szybkie, chirurgiczne opanowanie zagrażających życiu obrażeń, zatamowanie miejsca krwawienia (Damage Control Surgery)
- Wczesna stabilizacja stanu ogólnego pacjenta na Intensywnej Terapii (Damage Control Resuscitation - stabilizacja hemodynamiczna i hemostatyczna, zapobieganie kwasicy metabolicznej, hipotermii)
- Odroczenie innych zabiegów naprawczych do czasu stabilizacji stanu chorego (Stage Surgery)

Jest to postępowanie o udowodnionej korzyści w postaci zmniejszenia śmiertelności.¹⁴

2. WSTRZĄS URAZOWY

Mnogim obrażeniom ciała najczęściej towarzyszy masywna utrata krwi, czynników morfotycznych wraz z czynnikami osocзовymi, co zaburza potencjał hemostatyczny i destabilizuje pacjenta w zakresie perfuzji narządowej. Krwotok uruchamia fizjologiczną odpowiedź ustroju mającą zapewnić prawidłową perfuzję i dostarczanie tlenu do tkanek organizmu. Jednak w przypadku utraty krwi powyżej 35-40% objętości krwi krążącej fizjologiczne mechanizmy wyrównawcze stają się

niewystarczające i przepływ krwi przez życiowo ważne narządy spada. Drastycznie ograniczone krążenie włośniczkowe powoduje znaczne zmniejszenie dostarczania tlenu do komórek i rozwój kwasicy metabolicznej. Utrzymująca się dłużej hipoperfuzja tkanek prowadzi do wykrzepiania wewnątrznaczyniowego z wtórną hiperfibrinolizą, dalszego spadku przepływu krwi i niedotlenienia tkanek, a w konsekwencji do rozwoju niewydolności wielonarządowej.¹⁵

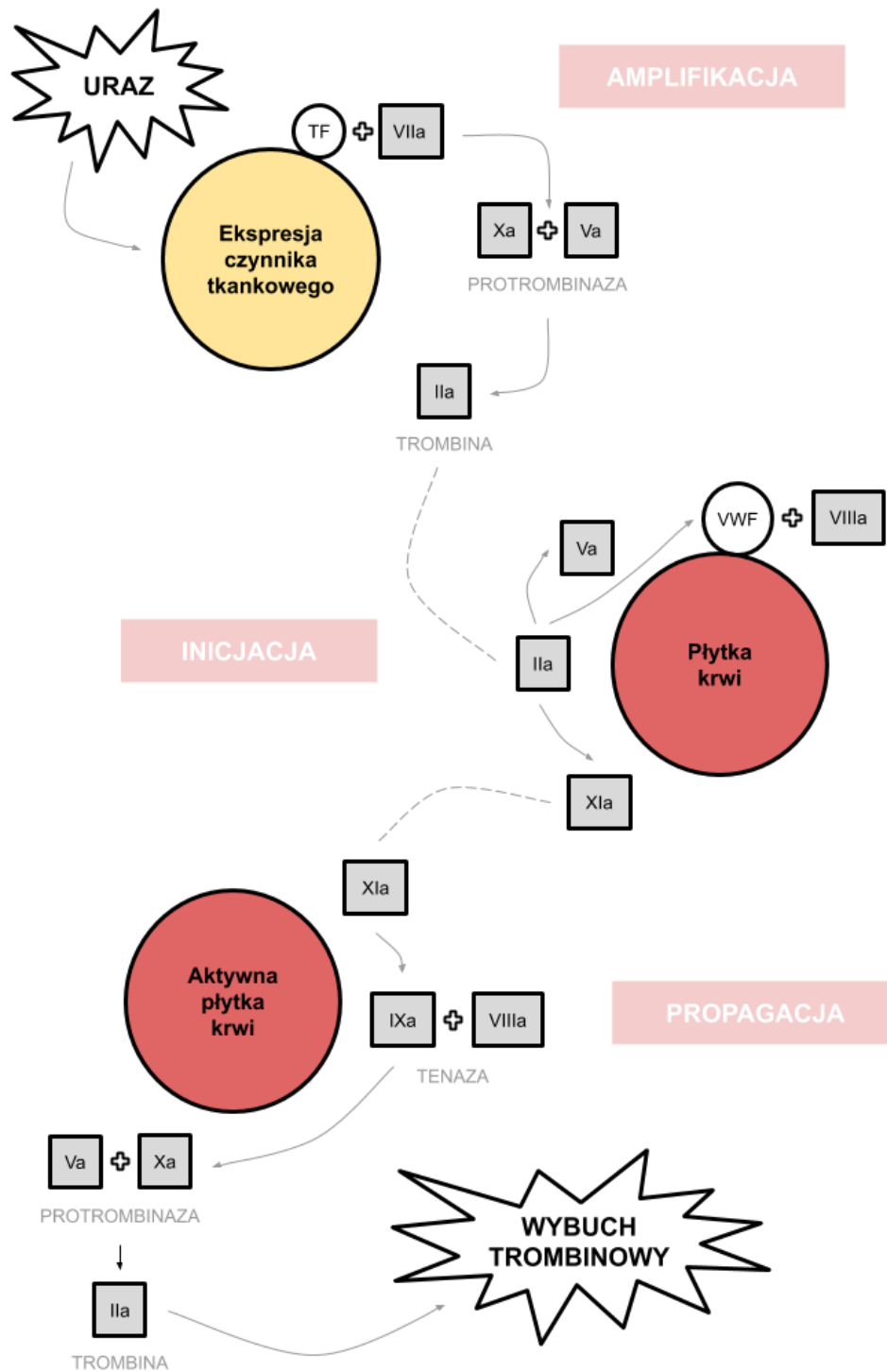
W przypadku mnogich obrażeń ciała niejednokrotnie obok wstrząsu hipowolemicznego (krwotocznego) mogą współistnieć również: wstrząs kardiogeny spowodowany stłuczeniem i/lub tamponadą serca, wstrząs neurogeny spowodowany urazem i/lub niedokrwieniem rdzenia kręgowego, obturacyjny spowodowany np. odmą prężną. Dodatkowo masywne obrażenia tkanek generują intensywną, przekraczającą zdolności kompensacyjne ustroju, odpowiedź układu immunologicznego i wydzielanie mediatorów reakcji zapalnej (histaminy, kinin, prostaglandyn). W konsekwencji rozwija się zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej - SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), zwiększając ryzyko wystąpienia ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), sepsy i wstrząsu septycznego oraz MODS. Patofizjologia ostrej niewydolności krążenia w przebiegu politraumatyzacji jest więc złożona. Z tego powodu niektórzy autorzy sugerują istnienie piątego rodzaju wstrząsu - wstrząsu urazowego.¹⁶

Pomimo to najczęstszą przyczyną zgonu (obok ciężkich urazów czaszkowo-mózgowych) we wczesnej fazie leczenia pacjenta urazowego pozostaje masywne krwawienie, często powikłane ostrą koagulopatią pourazową (Acute Traumatic Coagulopathy - ATC).¹⁷

2.1 OSTRA KOAGULOPATIA POURAZOWA (ATC)

Wytworzenie skrzepu krwi w warunkach fizjologicznych jest procesem wieloetapowym. Polega na przekształceniu fibrynogenu w nierozpuszczalną fibrynę w wyniku kaskadowej aktywacji różnych białek proteolitycznych osocza. Jednak klasyczny kaskadowy model krzepnięcia krwi (wewnątrz i zewnątrzpochozny szlak aktywacji trombiny) jest obecnie uznawany za przestarzały. Współcześnie obowiązującą teorią mechanizmu krzepnięcia krwi jest model komórkowy. Obok czynników krzepnięcia,

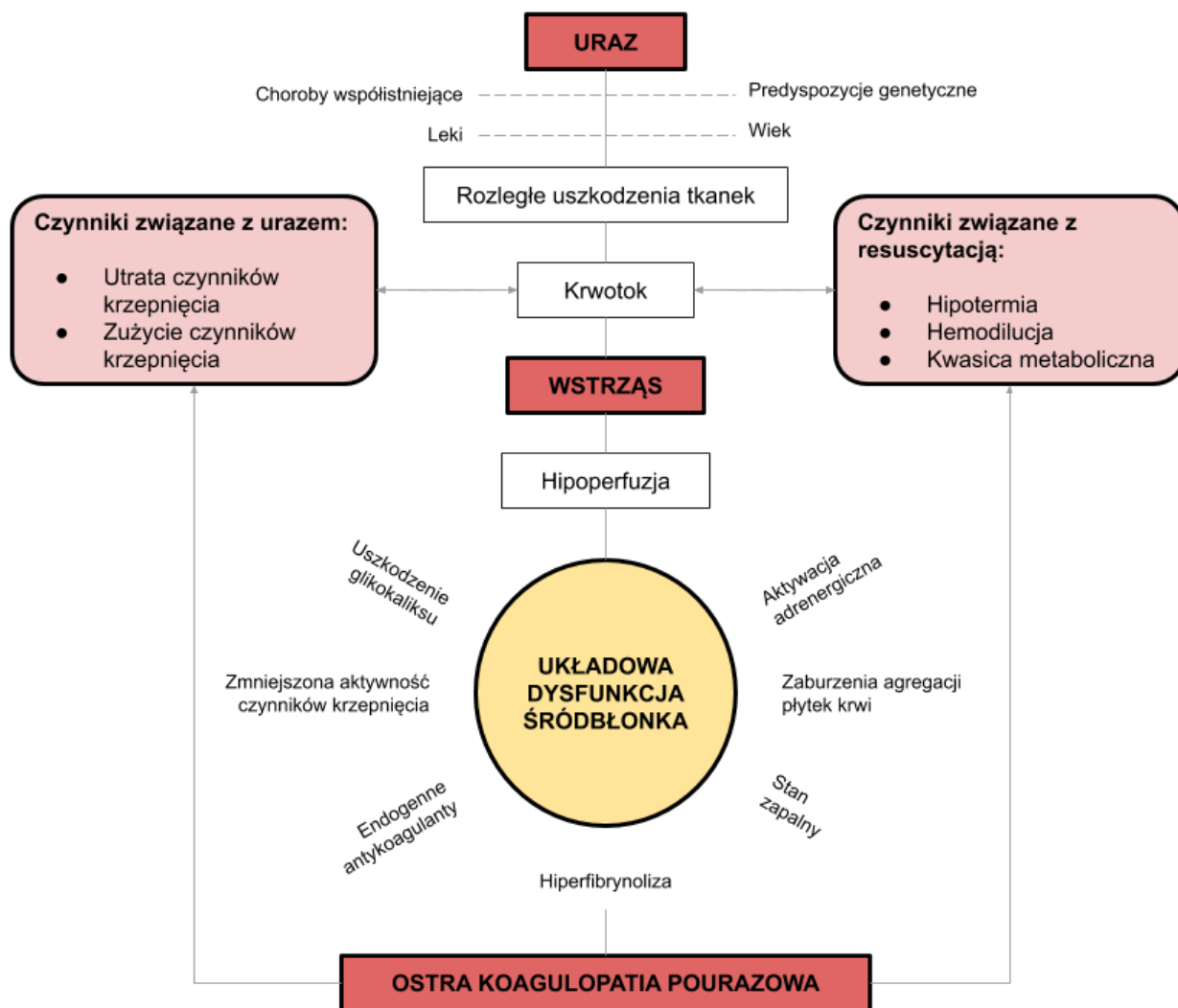
bierze on pod uwagę udział elementów komórkowych- płytek krwi, komórek śródbłonna i innych komórek zdolnych do ekspresji czynnika tkankowego (TF). Na tworzenie skrzepu wg tego modelu składają się trzy fazy: inicjacja, amplifikacja i propagacja (rysunek 1). Ostatnim etapem jest fibrynoliza (liza skrzepu, faza czwarta). W warunkach fizjologii tworzenie skrzepu i jego liza pozostają w równowadze. Masywny uraz oraz stosowane w jego przebiegu leczenie ma wpływ na wszystkie etapy hemostazy.



Rysunek 1 - Komórkowy model krzepnięcia krwi (na podstawie: "Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation" J. W. Simmons and M. F. Powell)¹⁸

Ostra koagulopatia pourazowa (Acute Traumatic Coagulopathy, ATC) jest wypadkową wielu czynników patofizjologicznych. Wśród współcześnie wymienianych

czynników składających się na ATC znajdują się: upośledzona generacja trombiny, hipo i dysfibrinogenemia, aktywacja i uszkodzenie śródbłonka naczyń, hiperfibrinoliza, małopłytkowość i zaburzenia agregacji płytek krwi oraz uwalniane endogenne antykoagulanty.^{18,19} Negatywnie na rozwój i nasilenie ATC wpływają również czynniki demograficzne (wiek, choroby współistniejące oraz stosowane leki), rodzaj i rozległość doznanego urazu oraz czynniki związane z leczeniem chorego (hemodylucja, hipotermia, kwasica metaboliczna). W wyniku rozległych uszkodzeń tkanek dochodzi do uwolnienia czynnika tkankowego oraz odsłonięcia kolagenu w ścianie naczyń krwionośnych. W konsekwencji układ krzepnięcia ulega aktywacji. Jednocześnie niezaopatrzone krwawienie powoduje utratę czynników krzepnięcia i elementów morfotycznych krwi. Drastycznie zwiększa się obrót wszystkich czynników krzepnięcia - zużycie i utrata, co prowadzi do rozwoju koagulopatii i nasilenia krwawienia. Stosowanie agresywnej płynoterapii również może w wyniku hemodylucji oraz hipotermii wpływać negatywnie na potencjał hemostatyczny pacjenta.²⁰ Wraz z pogłębianiem się wstrząsu krwotocznego i utratą mechanizmów kompensacyjnych układu krążenia dochodzi do zaburzeń perfuzji włośniczkowej, niedokrwienia śródbłonka naczyniowego i rozwoju kwasicy metabolicznej. Prawdopodobnie następowe zmiany w architekturze glikokaliksu śródbłonka powodują jego uszkodzenie. Skutkiem tego jest nadekspresja czynnika tkankowego (tworzenie kompleksu trombina-VIIa) oraz trombomoduliny (tworzenie kompleksu trombomodulina-trombina). W odpowiedzi na tworzący się skrzep dochodzi do aktywacji układu białka C i następowej inaktywacji kaskadowej generacji trombiny, rozwoju hiperfibrinolizy i dalszego nasilania krwawienia.²¹ Rozwija się ostra koagulopatia pourazowa (ATC) (rysunek 2).



Rysunek 2 - Schemat rozwoju ostrej koagulopatii pourazowej (ATC) (na podstawie: "The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition" Spahn i wsp.)²²

Chorzy, którzy doznali masywnego urazu (ISS>25) często rozwijają hiperfibrinolizę we wczesnej fazie MOC (dotyczy to ok 25% pacjentów już na miejscu zdarzenia).²³

2.1.1 Hipofibrynogenemia

Fibrynogen jest syntetyzowaną w wątrobie osoczową glikoproteiną niezbędną w procesie krzepnięcia krwi. Nierozpuszczalna fibryna przekształcona z fibrynogenu stanowi obok płytek krwi podstawowy budulec skrzepu krwi. Organizm nie posiada żadnych depozytów fibrynogenu, a jego stężenie jest zależne od syntezy, zużycia, hemodilucji i utraty w wyniku krwawienia oraz hiperfibrynolizy. Hippala i wsp. ocenili, że krytyczną wartość 1 g/l fibrynogen osiąga po utracie około 1,42 oszacowanej objętości krwi, podczas gdy poziomy krytyczne innych składowych układu krzepnięcia (poziom płytek krwi < 50 tys/mm³, aktywność protrombiny < 20%, czynnika V < 25% i czynnika VII < 20%) są osiąganym, gdy objętość utraconej krwi jest dwukrotnie większa od oszacowanej.²⁴ Jest to więc pierwsza składowa układu krzepnięcia, której poziom w trakcie masywnego krwotoku obniża się, a koncepcja wczesnej korekty hipofibrynogenemii stanowi przedmiot wielu współczesnych badań.²⁵ Obniżony poziom fibrynogenu w surowicy krwi jest obecny u ponad połowy chorych z ISS > 25 i prezentujących objawy rozwijającego się wstrząsu krwotocznego (poziom Hb < 10 g/l, BE < -6, hipotensja przy przyjęciu do szpitala).²⁶ Hipofibrynogenemia (< 1,5 g/l) jest niezależnym czynnikiem ryzyka masywnej transfuzji i zgonu w wyniku urazu, a poziom fibrynogenu i jego zdolność do polimeryzacji wydają się kluczowe dla hemostazy.²⁷

2.2 MASYWNY KRWOTOK I MASYWNA TRANSFUZJA - DEFINICJE

W zależności od źródła, masywne krwawienie jest określane jako:

- Utrata 100% objętości krwi przez 24h (definicja wg ITLS)
- Utrata 50% objętości krwi przez 3h (definicja wg ITLS)
- Utrata 150 ml krwi/min przez 20 min
- Utrata 1,5 ml/kg/min przez 20 min

Ponieważ w przypadku ostrej utraty dużej objętości krwi parametry hematologiczne i koagulologiczne w początkowej fazie mogą pozostawać w normie, a

liczba płytek krwi nawet wzrosnąć, w rozpoznaniu i leczeniu krwotoku czynnik czasowy i dynamika krwawienia są niezmiernie ważne. Utrata krwi jest często niedoszacowana.

Masywna transfuzja to z kolei konieczność przetoczenia 10 i więcej jednostek koncentratu krwinek czerwonych przez 24h i tą definicję stosowano w niniejszej pracy.

2.3 STRATEGIE LECZENIA MASYWNEGO KRWOTOKU

Piąta edycja europejskich wytycznych leczenia krwotoków w leczeniu pacjentów urazowych z masywnym krwotokiem zaleca wstępną resuscytację preparatami krwiopochodnymi zgodnie z wybraną strategią - konwencjonalną (empiryczną) lub zindywidualizowaną (zorientowaną na cel).²² Oba sposoby postępowania mają tę samą siłę zalecenia, a wybraną strategię wytyczne zalecają wdrożyć natychmiast po rozpoznaniu zagrażającego życiu krwawienia. Tak szybko jak to możliwe dalszą substytucję preparatami krwiopochodnymi należy prowadzić w sposób zindywidualizowany, zorientowany na cel (Goal Directed Therapy - GDT) w oparciu o standardowe badania układu krzepnięcia i/lub globalne testy hemostazy.

2.3.1 Strategie konwencjonalne

Strategia konwencjonalna zakłada podaż koncentratu krwinek czerwonych (KKCZ), świeżo mrożonego osocza (FFP) i koncentratu krwinek płytkowych (KKP) w stosunku co najmniej 2:1:1 (odpowiednio). Optymalny współczynnik przetoczonych preparatów krwiopochodnych we wstępnej resuscytacji chorego pozostaje kwestią sporną. Chociaż wg niektórych autorów wczesna podaż dużej objętości osocza zmniejsza śmiertelność w przebiegu wstrząsu krwotocznego, w randomizowanym badaniu PROPPR (Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios)²⁸ nie udowodniono przewagi wskaźnika przetoczeń 1:1:1 nad 2:1:1. Dodatkowo czas oczekiwania na rozmrożenie FFP najczęściej uniemożliwia jego jednoczesne podanie z koncentratem krwinek czerwonych i osiągnięcie arbitralnie ustalonego wskaźnika przetoczeń. Przeciwnicy strategii konwencjonalnej podnoszą, że w tym czasie poziom fibrynogenu

może osiągać krytyczne dla hemostazy wartości. Pomimo, że świeżo mrożone osocze zawiera wszystkie czynniki krzepnięcia, każda pobrana od dawcy jednostka jest unikalna. Z uwagi na swój zmienny skład i dużą zawartość wody nie można za jego pomocą skutecznie uzupełnić niedoborów czynników krzepnięcia, a w przypadku masywnych transfuzji może dochodzić do hemodilucji krwinek czerwonych, płytek krwi i osoczowych białek niezbędnych dla hemostazy.²⁹

2.3.2 Strategia zindywidualizowana

Obecnie na znaczeniu zyskuje strategia zastosowania koncentratu krwinek czerwonych i koncentratu fibrynogenu jako wstępnej resuscytacji i leczenia koagulopatii. Wytyczne sugerują jako dawkę początkową 3-4 g koncentratu fibrynogenu lub ekwiwalentną dawkę krioprecypitatu (15-20g). Oba preparaty zawierają wystandaryzowane stężenia fibrynogenu. Pomimo że koncentrat fibrynogenu jest szeroko stosowany do szybkiej korekty hipofibrynogenemii, jego zastosowanie w resuscytacji wstępnej pacjenta urazowego pozostaje kwestią debaty wobec braku wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych. Badanie RETIC (The Reversal of Trauma Induced Coagulopathy Using Coagulation Factor Concentrates or Fresh Frozen Plasma) porównujące strategię konwencjonalną ze zindywidualizowaną, przerwano przedwcześnie z uwagi na potencjalną szkodliwość dla grupy otrzymującej FFP. Grupa chorych leczona metodą konwencjonalną istotnie częściej wymagała masywnej transfuzji.³⁰

2.4 NIEPOŻĄDANE KONSEKWENCJE TRANSFUZJI

Nie ulega wątpliwości, że leczenie masywnego krwotoku jest priorytetem w opiece nad pacjentami z mnogimi obrażeniami ciała. Nie należy jednak zapominać, że transfuzja preparatów krwiopochodnych, pomimo że obecnie dość bezpieczna (powikłania zagrażające życiu <0.01%), jest formą transplantacji i immunizacji chorego.³¹ Dodatkowo w sytuacji zagrożenia życia pacjenta i masywnej transfuzji, łatwo pod presją czasu o popełnienie błędów. Wśród powikłań wczesnych (w czasie trwania

transfuzji lub krótko po jej zakończeniu) wyróżniamy powikłania immunologiczne (np. odczyn hemolityczny-TRIM, anafilaksja, ostre przetoczeniowe uszkodzenie płuc-TRALI) i nieimmunologiczne (sepsa, przeciążenie układu krążenia - TACO, hipokalcemia, hipotermia, hiperkaliemia, koagulopatia przetoczeniowa). Wśród innych powikłań, obok możliwości przeniesienia zakażeń, są również przeciążenie żelazem, immunosupresja oraz choroba "przeszczep przeciwko biorcy" - GvHD.

Przetoczenia preparatów krwi, zwłaszcza masywne, u pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub po urazach wielonarządowych powodują wzrost:

- Chorobowości - TRALI, TACO, TRIM, MOF
- Śmiertelności
- Kosztów leczenia - wydłużenie pobytu w szpitalu, w tym w Oddziale Intensywnej Terapii

Pomimo że szybkie uzupełnienie objętości krwi krążącej pozostaje pierwszorzędowym celem w leczeniu chorych z krwotokiem w przebiegu MOC wydaje się, że zapobieganie masywnej transfuzji jest równie ważne. Priorytetem w leczeniu powinno być nie samo przetoczenie preparatów krwiopochodnych, a prewencja wystąpienia masywnego krwotoku i rozwinięcia się ostrej koagulopatii pourazowej.

3. DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ KRZEPNIĘCIA

Wytyczne europejskie rekomendują rutynowo przeprowadzaną, szybko wdrożoną i powtarzaną standardową diagnostykę laboratoryjną układu krzepnięcia: PT- czas protrombinowy, APTT - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, liczbę płytek krwi i poziom fibrynogenu. W opinii eksperckiej stosowanie globalnych testów hemostazy w przebiegu krwawienia pourazowego ma tę samą siłę zalecenia.²²

3.1 KLASYCZNE BADANIA UKŁADU KRZEPNIĘCIA

Wśród klasycznych badań układu krzepnięcia wyróżniamy testy jakościowe oraz ilościowe. Do rutynowo wykonywanych w diagnostyce laboratoryjnej testów jakościowych hemostazy zaliczamy: PT, APTT. Czas protrombinowy (PT) jest zależny m.in. od stężenia czynników osoczowych krzepnięcia: II, V, VII, X i fibrynogenu (tor zewnątrzpochodny aktywacji trombiny wg klasycznego modelu kaskady krzepnięcia). Czas PT to czas mierzony od inkubacji osocza cytrynianowego jonami wapnia i tromboplastyny do momentu wytworzenia pierwotnego skrzepu (faza inicjacji tworzenia skrzepu, około 5% całkowitej ilości tworzonej trombiny). Do porównywania uzyskanych wartości niezależnie od użytej metody i odczynników, czas protrombinowy jest wyrażany jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany- INR. INR służy do monitorowania terapii przeciwzakrzepowej doustnymi antykoagulantami z grupy antagonistów witaminy K. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, historycznie czas kaolinowo-kefalinowy) jest zależny od osoczowych stężeń następujących czynników: II, V, VIII, IX, X, XI, XII, fibrynogenu oraz aktywności inhibitorów układu krzepnięcia. Jest wyrazem aktywacji toru wewnątrzpochodnego wg klasycznego modelu kaskady krzepnięcia. APTT to czas po inkubacji osocza ubogopłytkowego fosfolipidami (kefalina), aktywatorami czynnika kontaktu (np glinika kaolinowa) oraz jonami wapnia. Pomiar APTT jest stosowany do laboratoryjnej kontroli leczenia heparyną niefrakcjonowaną. Wydłużenie czasu APTT obserwuje się przy niedoborach wszystkich czynników krzepnięcia oprócz VII i XIII, hipo i dysfibrinogenemii, niedoborach prekalikreiny lub w obecności produktów rozpadu fibryny czy obecności inhibitorów układu krzepnięcia (heparyny, krążącego antykoagulantu). Wydłużenie czasu APTT oprócz niedoborów różnych czynników krzepnięcia może być również spowodowane obecnością wielocukrów o działaniu zbliżonym do heparyny, uwalnianych w wyniku uszkodzenia glikokaliksu śródbłonna naczyniowego w przebiegu wstrząsu.

Standardowe badania układu krzepnięcia wykonywane są w osoczu pozbawionym elementów morfotycznych, które in vivo biorą udział w procesie krzepnięcia krwi. Oba testy dobrze odzwierciedlają tor zewnątrz i wewnątrzpochodny aktywacji trombiny (odpowiednio) w klasycznym modelu układu krzepnięcia. Jednak biorą pod uwagę tylko stężenia czynników osoczowych krzepnięcia badając je zbiorczo i

ignorując wpływ komórek biorących udział w procesie krzepnięcia krwi. PT i APTT stanowią testy przesiewowe i do kompleksowej oceny zaburzeń układu krzepnięcia powinny być interpretowane wspólnie z poziomem fibrynogenu i czasem trombinowym (TT).³² Ostra koagulopatia pourazowa wg definicji laboratoryjnej występuje, gdy czas PT i APTT ulegają wydłużeniu $>1.5x$ normy. Wśród pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała INR > 1.5 przy przyjęciu do szpitala jest związany ze zwiększonym ryzykiem zgonu, zgonu w przebiegu masywnego krwotoku i niewydolności wielonarządowej.³³ Podwyższone wartości APTT i PT mogą być predyktorem zwiększonej śmiertelności w przebiegu MOC, wydaje się jednak że nie są przydatne do identyfikacji chorych zagrożonych masywną transfuzją.³² Dodatkowym ograniczeniem dla zastosowania APTT i PT do monitorowania zaburzeń hemostazy w trakcie masywnego krwotoku jest czas oczekiwania na wyniki, oscylujący między 30-60 min zależnie od laboratorium.

Do ilościowych klasycznych badań układu krzepnięcia należy badanie poziomu fibrynogenu i płytek krwi. Poziom fibrynogenu jest najczęściej oznaczany metodą wykrzepieniową po podaniu wysokich stężeń trombiny (metoda Clausa). Pomiar stężenia fibrynogenu nie określa zdolności fibrynogenu do polimeryzacji, która może ulegać osłabieniu w obecności koloidów stosowanych w czasie resuscytacji płynowej.³⁴ Oznaczenie liczby płytek krwi odbywa się w analizatorach hematologicznych, wraz z liczbą krwinek czerwonych i leukocytów.

3.2 GLOBALNE TESTY HEMOSTAZY

Do globalnych testów hemostazy zaliczamy tromboelastometrię (ROTEM) oraz tromboelastografię (TEG). Oba testy opierają się opracowanej w 1948 r przez prof. Helmuta Harterta klasycznej tromboelastografii, która monitorowała cały proces formowania skrzepu krwi pełnej w czasie rzeczywistym bez udziału aktywatorów krzepnięcia. Metoda przez lata była jednak mało rozpowszechniona z uwagi na trudności techniczne i długi czas badania. Obecnie dzięki rozwojowi techniki i informatyzacji stworzono nowoczesne testy przyłóżkowe (point of care- POC) oparte o klasyczny test tromboelastograficzny.

Współczesna rotacyjna tromboelastometria (ROTEM, TEM International, Monachium, Niemcy) oraz tromboelastografia (TEG, Hemonetics, Braintree, MA, USA) pozwalają za pomocą odczynników ocenić poszczególne składowe układy krzepnięcia. ROTEM posiada cztery niezależne kanały pomiarowe, za pomocą których możemy w czasie rzeczywistym monitorować:

- Zaburzenia w układzie zewnątrzpochodnym - test EXTEM
- Zaburzenia w układzie wewnątrzpochodnym - test INTEM
- Zaburzenia krzepnięcia w układzie wewnątrzpochodnym po eliminacji działania heparyny - test HEPTTEM
- Zaburzenia związane z hipofibrynogenią lub zaburzeniami polimeryzacji fibryny - test FIBTEM
- Zaburzenia wynikające z hiperfibrynolizy - test APTEM

Pośrednio, na podstawie zmniejszenia stabilności skrzepu, możemy również wnioskować o małopłytkowości lub zaburzeniach agregacji płytek krwi. Jednocześnie oceniamy czas krzepnięcia krwi pełnej oraz dynamikę tego procesu, stabilność tworzonego skrzepu oraz fibrynolizę.³⁵

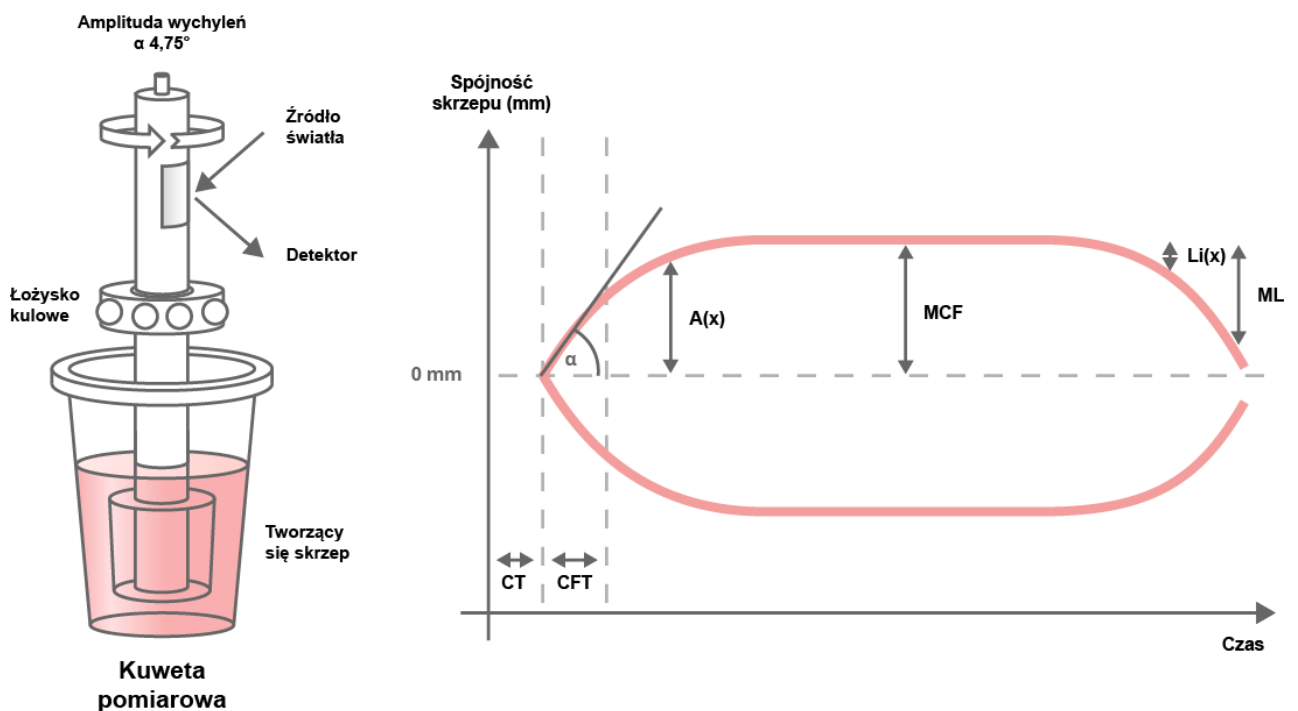
Najnowsze urządzenia do tromboelastometrii (Rotem sigma, Rotem delta) umożliwiają wstępną ocenę krzepnięcia i rozpoczęcie ukierunkowanego na cel (GDT) zwalczania zaburzeń krzepnięcia już po 5-10 minutach testu. ROTEM zapewnia szybkie i powtarzalne monitorowanie zaburzeń hemostazy i efektów stosowanej terapii.

3.2.1 Zasada działania tromboelastometru

W odróżnieniu od standardowych badań oceniających funkcje układu krzepnięcia tromboelastometria jest wykonywana z krwi pełnej (300µl) pobranej na cytrynian sodu i nie wymaga dodatkowej preparatyki. Po pobraniu krwi w probówce jest umieszczana w komorze utrzymującej właściwą temperaturę próbki (37st). Dla każdego wybranego testu stosuje się odpowiedni odczynnik: EXTEM - tromboplastyna, INTEM - kwas ellagowy, FIBTEM - cytochalazyna D, HEPTTEM - heparynaza, APTEM - aprotynina. Krew

wraz z właściwym odczynnikiem jest umieszczana w kuwecie pomiarowej za pomocą automatycznej pipety. Następnie, kuwetę pomiarową natychmiast umieszcza się na wykonującym ruch rotacyjny jednorazowym trzpieniu (4,75st). Optyczny układ pomiarowy wykrywa narastające zmiany oporu, jaki stawia trzpieniowi powstający w kuwecie pomiarowej skrzep krwi. System komputerowy przetwarza je, analizuje i przedstawia wynik na ekranie komputera w formie numerycznej i graficznej. Zmiany właściwości fizycznych skrzepu w czasie są przedstawiane jako odchylenie wykresu od linii zerowej. Przy czym linia odpowiadająca 0mm to brak skrzepu pozwalający na swobodne poruszanie się trzpienia w kuwecie, a 100mm to całkowite wykrzepienie krwi w kuwecie pomiarowej i brak możliwości ruchu (rysunek 3).

Obecnie do powszechnego użytku wchodzi urządzenia całkowicie zautomatyzowane, z przygotowanymi przez producenta kartridżami z odczynnikami laboratoryjnymi. Dodatkowo część urządzeń wyposażona jest również w moduł do badania agregometrii impedancyjnej.



Rysunek 3 - Zasada działania tromboelastometrii

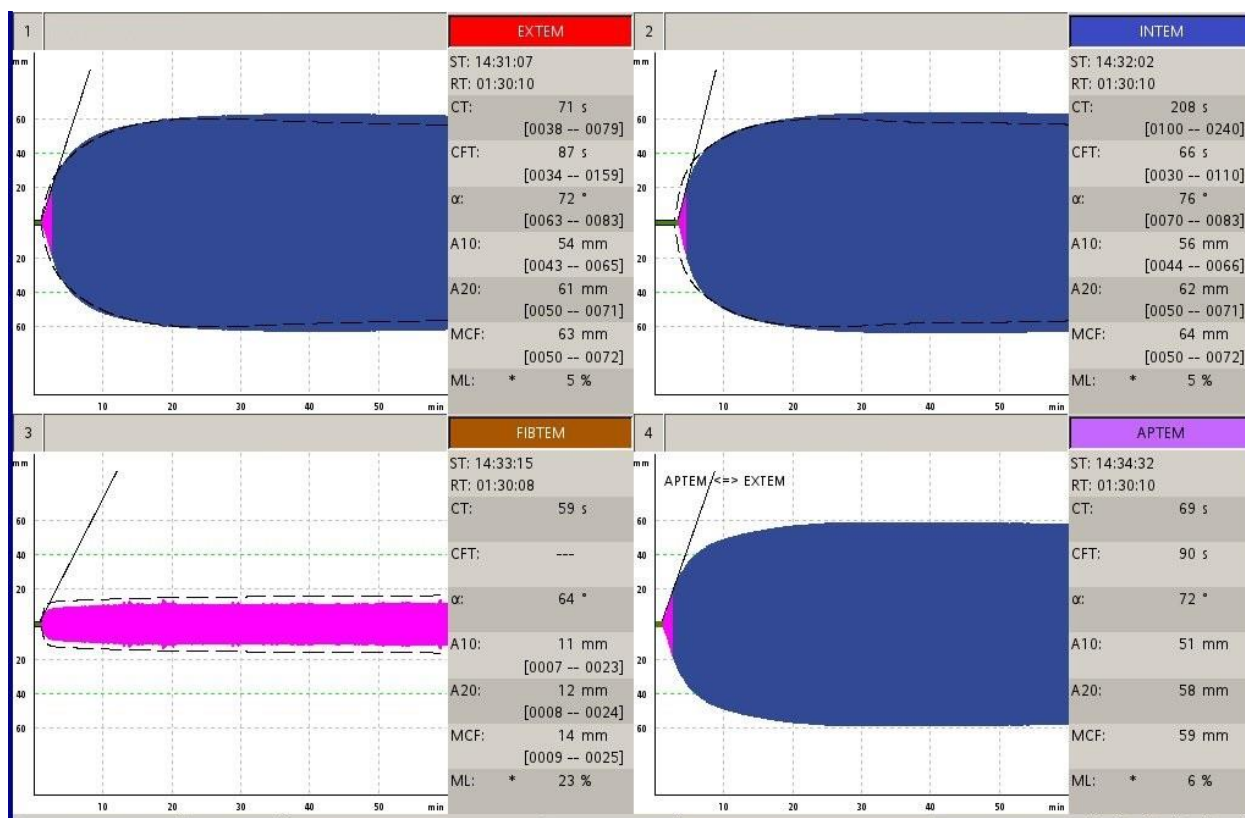
3.2.2 Interpretacja wyników tromboelastometrii

Kanały podstawowe - EXTEM oraz INTEM dostarczają ogólnych informacji o statusie koagulologicznym chorego. Dodatkowe kanały pomiarowe -FIBTEM, APTEM i HEPTTEM są oceniane w kontekście testów podstawowych. Dla każdego kanału pomiarowego wyznaczane są następujące parametry: CT, CFT, kąt alfa, A10, MCF, Li 30, Li 60, ML i ich pochodne (tabela 3). Interpretacja badania może również opierać się o wynik przedstawiony w formie graficznej (rysunek 4). Wykres przybiera postać krzywej, o charakterystycznym kształcie zależnym od wykonywanego testu oraz dynamiki procesów tworzenia skrzepu krwi i fibrylizy.

Tabela 3 - Parametry tromboelastometrii

Mierzony parametr	Definicja	Elementy monitorowane
CT (czas krzepnięcia)	Czas potrzebny do uformowania się skrzepu o spójności 2 mm, czas od inicjacji procesu krzepnięcia do wytworzenia się pierwszych włókien fibryny i aktywowanych płytek krwi	<ul style="list-style-type: none">• Czynniki krzepnięcia• Obecność antykoagulantów• Płytki krwi• Fibrynogen• Fibrylizacja
CFT (czas tworzenia się skrzepu)	Czas potrzebny do zwiększenia rozmiarów skrzepu z 2mm do 20mm, czyli czas tworzenia się stabilnego skrzepu	<ul style="list-style-type: none">• Czynniki krzepnięcia• Płytki krwi• Fibrynogen

Mierzony parametr	Definicja	Elementy monitorowane
Kąt alfa (α)	Kąt nachylenia stycznej do krzywej krzepnięcia w punkcie 2 mm określający kinetykę tworzenia się skrzepu (parametr alternatywny do CFT gdy spójność skrzepu jest tak mała że CFT nie zostaje wyznaczony)	<ul style="list-style-type: none"> • Czynniki krzepnięcia • Płytki krwi • Fibrynogen
A(x) (amplituda skrzepu po x minutach)	Amplituda skrzepu po x minutach trwania testu	<ul style="list-style-type: none"> • Płytki krwi • Fibrynogen • Polimeryzacja fibryny • Czynniki XIII • Fibrynoliza • Hemodylucja
MCF (maksymalna amplituda)	Najwyższa amplituda w trakcie trwania testu	<ul style="list-style-type: none"> • Płytki krwi • Fibrynogen • Polimeryzacja fibryny • Czynniki XIII • Fibrynoliza • Hemodylucja
ML (maksymalna liza) Li(x) (liza po upływie określonego czasu)	Procentowy spadek spójności skrzepu na koniec (ML) badania lub po uływie określonego czasu (Li(x)) w stosunku do MCF	Fibrynoliza



Rysunek 4 - Przykładowy (prawidłowy) graficzny i numeryczny wynik tromboelastometrii

W oparciu o cztery kanały pomiarowe rotacyjnej tromboelastometrii (EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM) można ocenić tor wewnątrz i zewnątrzpochnodny układu krzepnięcia, fibrylizację oraz ilość fibrynogenu i zdolność do jego polimeryzacji we krwi pełnej. ROTEM wydaje się więc pełniej od standardowych przesiewowych badań hemostazy odzwierciedlać współczesny komórkowy model krzepnięcia krwi i złożone zaburzenia patofizjologiczne w przebiegu ATC. W czasie rzeczywistym mierzy stabilność tworzonego skrzepu, którego obniżenie jest funkcjonalną definicją ATC.³⁶

Obok skal prognostycznych, parametry ROTEM wydają się przydatne w ocenie ryzyka wystąpienia masywnej transfuzji³⁷, wystąpienia ostrej fibrylizacji oraz zgonu w przebiegu MOC.³⁸ Potencjalnie może być skuteczniejszym narzędziem w wykrywaniu i ukierunkowanym leczeniu ostrej koagulopatii pourazowej w porównaniu do standardowych badań laboratoryjnych.

CELE I ZAŁOŻENIA PRACY

W niniejszej pracy badawczej przyjęto następujące hipotezy:

1. W przebiegu mnogich obrażeń ciała dochodzi do złożonych patofizjologicznie zaburzeń hemostazy (ATC), a pacjent jest narażony na wystąpienie masywnego krwotoku
2. Zastosowanie rotacyjnej tromboelastometrii we wstępnej resuscytacji hemostatycznej pacjentów z mnogimi obrażeniami może pozwolić na szybszą i pełniejszą ocenę zaburzeń układu krzepnięcia, niż za pomocą standardowych badań hemostazy
3. Zastosowanie terapii hemostatycznej opartej na wynikach tromboelastometrii powinno przełożyć się na optymalizację leczenia krwią i produktami krwiopochodnymi

CEL PRACY:

1. Porównanie skuteczności wstępnej resuscytacji hemostatycznej u pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała prowadzonego w oparciu o rotacyjną tromboelastometrię (grupa badana, prospektywna) z pacjentami leczonymi konwencjonalnie w oparciu o standardowe badania układu krzepnięcia (grupa kontrolna, retrospektywna).
2. Ocena funkcji układu krzepnięcia, przy użyciu tromboelastometrii, u pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała oraz korelacja uzyskanych wyników ze stanem klinicznym i ciężkością urazu
3. Propozycja optymalizacji leczenia hemostatycznego u pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, nr KB - 610/2016 z dnia 14.12.2016 roku oraz rozszerzenia zgody nr KB - 685/2017 z dnia 2.07.2017 roku.

Ze względu na krytyczny stan pacjentów oraz stosowane leczenie (analgo-sedacja) świadomą, pisemną zgodę pacjenta na udział w badaniu uzyskiwano w momencie odzyskania pełnej świadomości. W sytuacjach szczególnych kwalifikowano chorego na podstawie zgody zastępczej podpisanej przez badacza oraz przez opiekuna naukowego projektu.

1. MATERIAŁ

1.1 GRUPA BADANA (B)

Do grupy badanej, prospektywnej, zostali włączeni chorzy z mnogimi obrażeniami ciała (MOC) leczeni w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w okresie 1.01.2017 do 31.10.2019. Grupa badana na Bloku Operacyjnym oraz w trakcie pierwszych dwóch dób po urazie na Oddziale Intensywnej Terapii była leczona zgodnie z zamieszczonym poniżej algorytmem postępowania hemostatycznego opartym na wynikach rotacyjnej tromboelastometrii (ROTEM). Do badania kwalifikowano osoby powyżej 18 roku życia z mnogimi obrażeniami ciała, w wyniku których w czasie 12h po urazie wystąpiło krwawienie wymagające przetoczenia preparatów krwiopochodnych. Kryteriami wyłączenia były: wiek poniżej 18 roku życia, nagłe zatrzymanie krążenia przed przyjęciem na blok operacyjny, ciąża, wcześniejsza terapia lekami przeciwzakrzepowymi i przeciwplatekocytowymi. Grupa badana liczyła 40 osób, w tym 12 kobiet (30%) i 28 mężczyzn (70%), w wieku od 21 do 84 lat (mediana - 37,5). U 30 pacjentów uraz był wynikiem

wypadku komunikacyjnego (75%), w pozostałych przypadkach były to: upadki z wysokości (9 chorych, 22.5 %), uraz penetrujący (1 chory, 2.5%).

Stan kliniczny chorych i zaawansowanie obrażeń były oceniane za pomocą skal: ISS, RTS, GCS, APACHE II oraz SAP przy przyjęciu na SOR. We wstępnej ocenie ryzyka wystąpienia masywnego krwotoku i transfuzji zastosowano: TASH, SI oraz parametry perfuzji tkankowej: BE, mleczań i pH wraz z poziomem Hb przy przyjęciu chorego na blok operacyjny (tabela 4).

Tabela 4 - Charakterystyka demograficzna grupy badanej (B)

Parametr	Min - Max	Średnia / Mediana	sd
ISS	27 - 59	39.52 / 41	7.65
RTS	1.75 - 7.84	5.79 / 7	2.13
GCS	3 - 15	9.9 / 12	5.04
SAP	60 - 140	97 / 90	20.62
TASH	3 - 26	12.4 / 11	6.1
SI	0.64 - 2	1.19 / 1.11	0.34
APACHE II	2 - 33	16.25 / 17	7.7
Hb	6.3 - 15.2	11.05 / 11	2.24
BE	-21.8 - 1.9	- 5.52 / - 4.4	4.76
mleczań	0.8 - 10.5	3.81 / 3.4	2.41
pH	6.91 - 7.44	7.25 / 7.28	0.11

Na podstawie klasycznych badań układu krzepnięcia (aptt >1,5 x norma, INR >1,5) koagulopatię bezpośrednio po przyjęciu na blok operacyjny rozpoznano u 6 chorych (15%). Niestabilne złamania miednicy stwierdzono u 15 pacjentów, a otwarte lub przemieszczone złamania kości udowej u 16 chorych. Podejrzenie wolnego płynu w jamie otrzewnej w badaniu USG FAST i/lub TK w protokole politrauma na SOR wysunięto u 16 chorych. W 14 przypadkach stwierdzono >1 uraz okolicy wstrząsorodnej. Ciężki uraz czaszkowo mózgowy stwierdzono u 9 chorych. W trakcie leczenia w OIT tracheotomię wykonano u 3 pacjentów. Wszyscy pacjenci byli leczeni zgodnie ze strategią Damage Control. 37 pacjentów było operowanych w 0 dobie urazu, 3 zostało przyjętych do Oddziału Intensywnej Terapii bezpośrednio z SOR. Odroczone zabiegi naprawcze w trakcie hospitalizacji na OIT przeprowadzono u 15 pacjentów. Choroby towarzyszące stwierdzono u 4 chorych, w tym: padaczka, schizofrenia paranoidalna, przewlekłe zapalenie trzustki, nadciśnienie tętnicze. Zmarło 7 chorych.

1.2 GRUPA KONTROLNA (K)

Do grupy kontrolnej, retrospektywnej, zostali włączeni chorzy z mnogimi obrażeniami ciała (MOC) leczeni w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2015-2016. Grupa kontrolna na Bloku Operacyjnym oraz w trakcie hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Terapii była leczona w oparciu o wyniki klasycznych badań układu krzepnięcia. Do grupy retrospektywnej kwalifikowano osoby powyżej 18 roku życia z mnogimi obrażeniami ciała, w wyniku których w czasie 12h po urazie wystąpiło krwawienie wymagające przetoczenia preparatów krwiopochodnych. Kryteriami wyłączenia były: wiek poniżej 18 roku życia, nagłe zatrzymanie krążenia przed przyjęciem na blok operacyjny, ciąża, wcześniejsza terapia lekami przeciwzakrzepowymi i przeciwplatekowymi. Przebadana grupa liczyła 38 osób, w tym 11 kobiet (29%) i 27 mężczyzn (71%), w wieku od 19 do 83 lat (mediana - 38). U 29 pacjentów uraz był wynikiem wypadku komunikacyjnego (76%), w pozostałych przypadkach były to: upadki z wysokości (6 chorych, 16%), przygniecenie (2 chorych, 5%) oraz uraz penetrujący (1 pacjent, 3%).

Stan kliniczny chorych i zaawansowanie obrażeń były oceniane za pomocą skal: ISS, RTS, GCS, APACHE II oraz SAP przy przyjęciu na SOR. We wstępnej ocenie ryzyka wystąpienia masywnego krwotoku i transfuzji zastosowano: TASH, SI oraz parametry perfuzji tkankowej: BE, mleczały i pH wraz z poziomem Hb przy przyjęciu chorego na blok operacyjny (tabela 5).

Tabela 5 - Charakterystyka demograficzna grupy kontrolnej (K)

Parametr	Min - Max	Średnia / Mediana	sd
ISS	24 - 66	37.52 / 34	8.91
RTS	1.02 - 7.84	4.97 / 4.54	2.13
GCS	3 - 15	7.89 / 5.5	5.28
SAP	40 - 170	98.39 / 99.5	30.54
TASH	2 - 28	12.72 / 12	6.72
SI	0.58 - 2.75	1.18 / 0.97	0.53
APACHE II	6 - 42	18.79 / 15.5	9.7
Hb	6.2 - 15.9	10.46 / 10.7	2.28
BE	-16.9 - -0.8	- 5.16 / - 4.8	3.33
Mleczały	1.9 - 14.1	4.21 / 3.6	2.4
pH	7.07 - 7.44	7.28 / 7.29	0.07

Na podstawie klasycznych badań układu krzepnięcia (aptt>1,5 x norma, INR>1,5) koagulopatię bezpośrednio po przyjęciu na blok operacyjny rozpoznano u 10 chorych (26.3%). Niestabilne złamania miednicy stwierdzono u 13 pacjentów, a otwarte lub

przemieszczone złamania kości udowej u 14. Podejrzenie wolnego płynu w jamie otrzewnej w badaniu USG FAST i/lub TK w protokole politrauma wykonanym na SOR wysunięto u 13 chorych. W 12 przypadkach stwierdzono >1 uraz okolicy wstrząsorodnej. Ciężki uraz czaszkowo mózgowy stwierdzono u 18 chorych. W trakcie leczenia w OIT tracheotomię wykonano u 10 pacjentów. Wszyscy pacjenci byli leczeni zgodnie ze strategią Damage Control. 36 pacjentów było operowanych w 0 dobie urazu, 2 zostało przyjętych do Oddziału Intensywnej Terapii bezpośrednio z SOR. Odroczone zabiegi naprawcze w trakcie hospitalizacji na OIT przeprowadzono u 22 pacjentów. Choroby towarzyszące stwierdzono u 3 chorych, w tym: cukrzyca t. I, niedoczynność tarczycy, miażdżycę uogólnioną. Zmarło 7 chorych.

2. METODY

2.1 METODY PRZEPROWADZANIE BADAŃ

U pacjentów z MOC zakwalifikowanych do grupy badanej (B) przetaczano preparaty krwiopochodne zgodnie ze schematem postępowania hemostatycznego opartego na wynikach tromboelastometrii (ROTEM). Chorym bezpośrednio po uzyskaniu dostępu naczyniowego na bloku operacyjnym lub w OIT wykonywano badanie tromboelastometryczne, morfologię krwi obwodowej oraz gazometrię krwi tętniczej. Dalsze leczenie prowadzono w oparciu o wyniki badania ROTEM, które w przypadku braku odpowiedzi na wstępne leczenie powtarzano. Kolejne badanie tromboelastometryczne, morfologię krwi obwodowej, standardowe badania układu krzepnięcia (APTT, PT, poziom fibrynogenu) oraz gazometrię krwi tętniczej wykonywano bezpośrednio po przekazaniu chorego z Bloku Operacyjnego do Oddziału Intensywnej Terapii, a następnie w 1 i 2 dobie po urazie. Dodatkowo, badanie tromboelastometryczne wykonywano zawsze wtedy, gdy u pacjenta wystąpiło krwawienie wymagające przetoczenia preparatów krwiopochodnych.

Do grupy kontrolnej (K), retrospektywnie zakwalifikowano chorych z MOC leczonych w oparciu o wyniki badań klasycznych układu krzepnięcia. Docelowymi

wartościami parametrów układu krzepnięcia były: APTT i PT<1,5x norma, INR < 1,5, poziom fibrynogenu >1,5g/l oraz poziom płytek krwi > 50 tys/mm³ (100 tys/mm³, gdy TBI). W leczeniu chorych uwzględniano i korygowano podstawowe warunki zapewniające prawidłową hemostazę: pH>7,2, poziom mleczanów <4, BE >-6, Ca²⁺ > 1 mmol/l, temperatura ciała >35 st C. Poziom hemoglobiny utrzymywano, zależnie od stanu ogólnego pacjenta oraz jego chorób towarzyszących, w zakresie 7-9 g/l.

Obie grupy porównano w zakresie cech demograficznych, ciężkości doznanych obrażeń i ryzyka wystąpienia masywnej transfuzji szacowanych na podstawie patofizjologicznych i anatomicznych skal urazowych (ISS, RTS, APACHE II, GCS, SAP przy przyjęciu na SOR oraz SI). Zidentyfikowano chorych, którzy zgodnie z laboratoryjną definicją prezentowali objawy koagulopatii związanej z urazem (INR >1,5) jeszcze przed przekazaniem na blok operacyjny. Zaawansowanie zaburzeń perfuzji tkankowej oceniano za pomocą powtarzanych pomiarów BE, mleczanów oraz pH krwi tętniczej (przy przyjęciu na blok operacyjny, przy przyjęciu do OIT oraz w 1 i 2 dobie po urazie). Analizie poddano m.in śmiertelność 30-dniową, czas pobytu w OIT, czas inwazyjnej wentylacji mechanicznej, wystąpienie ostrej niewydolności nerek z koniecznością stosowania terapii nerkozastępczej oraz czas stosowania leków wazopresyjnych. Grupę badaną porównano z kontrolną również w zakresie zaburzeń hemostazy na podstawie klasycznych badań układu krzepnięcia (PT, APTT, poziom fibrynogenu) oraz poziomu hemoglobiny i płytek krwi oznaczonych przy przyjęciu do OIT oraz w 1 i 2 dobie po urazie. W obu grupach poddano analizie ilość i rodzaj przetaczanych preparatów krwiopochodnych, stosując następujące jednostki:

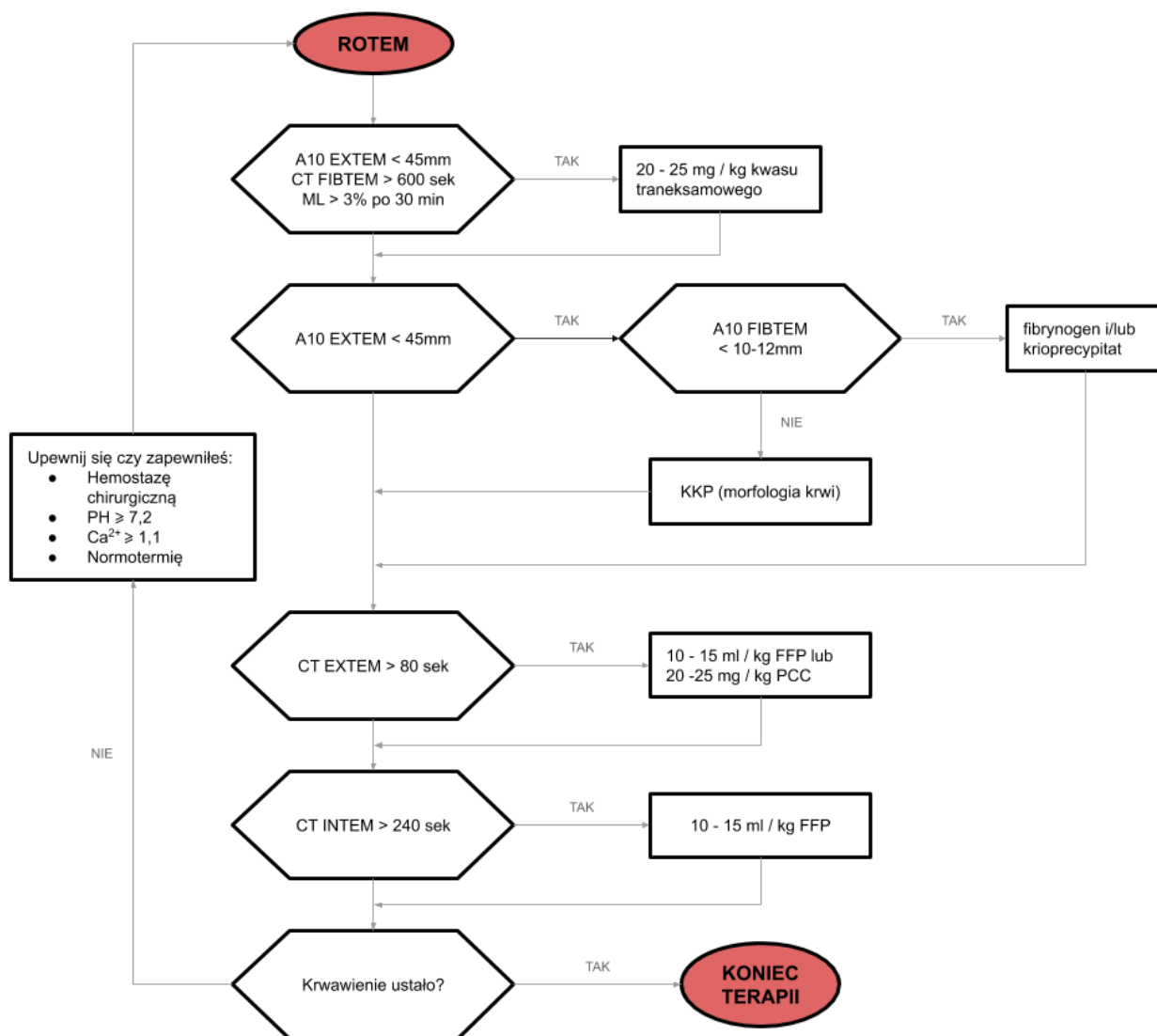
- Koncentrat krwinek czerwonych (KKCZ) - 1 jednostka (ok 250 ml)
- Świeżo mrożone osocze (FFP) - 1 jednostka (ok 230 - 260 ml)
- Koncentrat krwinek płytkowych (KKP) - 1 jednostka
- Krioprecypitat - 1 jednostka (ok 20 ml)
- Koncentrat fibrynogenu - 1g
- Koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC) - 1 IU
- NovoSeven - 1 mg

- Kwas traneksamowy - 1g

Porównano strukturę przetoczeń w obu grupach: na bloku operacyjnym, w trakcie 1 i 2 doby na OIT oraz sumarycznie w czasie hospitalizacji w OIT. Dodatkowo w obu grupach zidentyfikowano chorych, którzy w trakcie 0 doby pourazowej otrzymali masywną transfuzję, poddano analizie ilość i rodzaj przetoczonych preparatów krwiopochodnych w tej grupie.

2.1.1 Algorytm postępowania hemostatycznego oparty na wynikach tromboelastometrii

Terapia hemostatyczna pacjentów zakwalifikowanych do grupy badanej (B) była prowadzona zgodnie z przedstawionym poniżej algorytmem postępowania hemostatycznego opartego na wynikach tromboelastometrii (ROTEM). Schemat został opracowany na podstawie algorytmu dr Klausa Görlingera („ROTEM-based Algorithm for Management of Acute Haemorrhage and Coagulation Disorders in Trauma Patients”) (rysunek 5).



Rysunek 5 - Algorytm postępowania hemostatycznego oparty na wynikach tromboelastometrii (na podstawie „ROTEM-based Algorithm for Management of Acute Haemorrhage and Coagulation Disorders in Trauma Patients” Gorlinger)

W postępowaniu z chorymi z mnogimi obrażeniami ciała utrzymywano podstawowe warunki zapewniające prawidłową hemostazę: pH>7,2, poziom mleczanów <4, BE >-6, Ca²⁺ > 1 mmol/l, temperatura ciała >35 st C. Poziom hemoglobiny utrzymywano, zależnie od stanu ogólnego pacjenta oraz jego chorób towarzyszących, w zakresie 7-9 g/l. W zależności od stanu klinicznego chorego stosowano manewry ograniczające nadmierne krwawienie:

- Permisywną hipotensję (SAP ok 90-100 mmHg) do czasu zatamowania krwawienia (nie, gdy TBI)
- Unikanie hiperwolemii – w płynoterapii preferowano krystaloidy, unikano roztworów koloidowych

W przypadku masywnego krwawienia zagrażającemu życiu, w oczekiwaniu na wyniki ROTEM podawano pacjentowi dożylnie 1g kwasu traneksamowego oraz stosowano konwencjonalną strategię wstępnej resuscytacji hemostatycznej, zgodnie ze współczynnikiem przetoczeń co najmniej 2:1:1 (KKCZ:FFP:KKP). Z chwilą otrzymania wyników dalsze leczenie hemostatyczne prowadzono wg strategii GDT pod kontrolą wiskoelastometrii.

Zastosowany algorytm uwzględnia rozpoznanie i leczenie trzech podstawowych składowych zaburzeń krzepnięcia w przebiegu ACT: hiperfibrylizy, zaburzeń stabilności tworzonego skrzepu i generacji trombiny. Pierwszym krokiem było rozpoznanie i korekta ostrej hiperfibrylizy na podstawie jej wczesnych markerów: zmniejszenia stabilności skrzepu w torze EXTEM (A10 EXTEM) i/lub przedłużonym czasem krzepnięcia w FIBTEM (CT FIBTEM), ewentualnie maksymalnej lizy skrzepu w 30 min testu powyżej 3%. W przypadku rozpoznania na podstawie tych parametrów hiperfibrylizy pacjentowi podawano dożylnie 20 -25 mg/kg masy ciała kwasu traneksamowego. Po wykluczeniu lub potwierdzeniu hiperfibrylizy kolejnym krokiem leczenia była ocena stabilności tworzonego skrzepu. W przypadku zmniejszenia amplitudy skrzepu w torze EXTEM po 10 minutach trwania testu (A10 EXTEM), oceniano amplitudę skrzepu w torze FIBTEM (A10 FIBTEM). W przypadku obniżenia amplitudy skrzepu w teście FIBTEM (A10 FIBTEM) <10-12mm rozpoznawano hipo lub dysfibrynogenemię. Zmniejszone stężenie fibrynogenu korygowano koncentratem fibrynogenu zgodnie ze wzorem: dawka fibrynogenu(g) = Δ MCF FIBTEM (mm) × masa ciała (kg)/140. W przypadku braku koncentratu fibrynogenu lub jednoczesnym zaburzeń w zakresie generacji trombiny dopuszczano podaż ekwiwalentnej dawki krioprecypitatu. Jeśli A10 EXTEM < 45, a A10 FIBTEM > 10-12mm, wykonywano morfologię krwi obwodowej i uzupełniano poziom płytek krwi do wartości > 50 tys/mm³ (100 tys/mm³ gdy TBI). Następnie oceniano zaburzenia generacji trombiny na podstawie wydłużenia czasu krzepnięcia (CT) w teście EXTEM i/lub INTEM. W przypadku stwierdzenia zaburzeń w tym zakresie choremu przetaczano 10-15 ml/kg masy ciała świeżo

mrożonego osocza lub koncentrat czynników zespołu protrombiny (jeśli CT EXTEM>80s).

Jeśli interwencja hemostatyczna była skuteczna, tromboelastometrię powtarzano po zakończeniu zabiegu operacyjnego z chwilą przekazania chorego do OIT, a następnie w w 1 i 2 dobie pourazowej. Natomiast, jeśli pomimo substytucji czynnikami krzepnięcia zgodnie z algorytmem krwawienie utrzymywało się, badanie tromboelastometryczne powtarzano i ponownie korygowano zaburzenia krzepnięcia. W przypadku, gdy badanie tromboelastometryczne nie wykazywało zaburzeń hemostazy, nie wykazano ewidentnej chirurgicznej przyczyny, a krwawienie pomimo to utrzymywało się, rozważano zastosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIIa (NovoSeven).

2.1.2 Badanie tromboelastometryczne

Badanie tromboelastometryczne wykonywano za pomocą aparatu ROTEM® delta. Po uzyskaniu dostępu naczyniowego (linia tętnicza) pacjentowi pobierano 2,7 ml krwi pełnej, tętniczej do próbki z antykoagulantem (cytrynian sodu 0,109M). Krew pobierano bezpośrednio po przybyciu chorego na blok operacyjny, przy przekazaniu pacjenta do OIT oraz w 1 i 2 dobie pourazowej. Badanie wykonywano w ciągu maksymalnie 30 minut od pobrania krwi od pacjenta, w tym czasie próbkę przechowywano w komorze grzewczej urządzenia (37st). W czasie badania standardowo oznaczano dwa podstawowe testy pomiarowe - EXTEM i INTEM oraz dwa testy rozszerzone- FIBTEM i APTTEM. W celu minimalizacji ryzyka błędów laboratoryjnych krew i odczynniki umieszczano w kuwetach pomiarowych za pomocą pipety automatycznej zgodnie z poleceniami urządzenia ROTEM.

Każdemu pacjentowi wykonano w określonych punktach czasowych, następujące testy:

- EXTEM - przeprowadzany przy użyciu 300µl krwi pełnej i reagentów: 20 µl odczynnika STAR-TEM (rekalcyfikator) oraz 20µl odczynnika EXTEM (tromboplastyna z mózgu królika, środki konserwujące i inhibitor heparyny). Jest testem podstawowym, oceniającym sprawność szlaku zewnątrzpochnego układu krzepnięcia, spójność i stabilność tworzonego skrzepu. Czas krzepnięcia

(CT) może być wydłużony w czasie stosowania bezpośrednich inhibitorów trombiny lub w wyniku niedoboru czynników krzepnięcia zespołu protrombiny.

- INTEM - przeprowadzany przy użyciu 300µl krwi pełnej i reagentów: 20µl odczynnika STAR-TEM (rekalcyfikator) oraz 20µl odczynnika INTEM (fosfolipid częściowej tromboplastyny otrzymany z mózgu królika, kwas ellagowy i środki konserwujące). Jest testem podstawowym, oceniającym sprawność szlaku wewnątrzpochodnego układu krzepnięcia, spójność i stabilność tworzonego skrzepu. Czas krzepnięcia (CT) może być wydłużony w czasie stosowania heparyny, hirudyny oraz bezpośrednich inhibitorów trombiny.
- FIBTEM - przeprowadzany przy użyciu 300µl krwi pełnej i reagentów: 20µl odczynnika EXTEM i 20µl odczynnika FIBTEM (cytochalazyna D, chlorek wapnia w buforze HEPES i środek konserwujący). Ocenia stabilność skrzepu po inhibicji płytek krwi. Jest testem rozszerzającym diagnostykę o stężenie fibrynogenu i jakość polimeryzacji fibryny. Wynik testu FIBTEM ocenia się wraz z wynikiem testu EXTEM. Obniżona stabilność skrzepu krwi w teście EXTEM i prawidłowy wynik stabilność skrzepu w teście FIBTEM sugeruje małopłytkowość lub zaburzenia agregacji płytek krwi lub niedobór czynnika XIII.
- APTEM - przeprowadzany przy użyciu 300µl krwi pełnej i reagentów: 20µl odczynnika EXTEM i 20µl odczynnika APTEM (aprotynina, chlorek wapnia w buforze HEPES i azydek sodu). Jest testem rozszerzającym diagnostykę, ocenianym wraz z testem EXTEM. Na podstawie porównania wyników graficznych i numerycznych EXTEM i APTEM można potwierdzić lub wykluczyć fibrynolizę w próbce krwi.

W przypadku gdyby u chorego konieczne było stosowanie heparyny niefrakcjonowanej w dawkach leczniczych, zarezerwowano sobie możliwość wykonania testu HEPTTEM. Test HEPTTEM jest przeprowadzany przy użyciu 300µl krwi pełnej i reagentów: 20µl odczynnika INTEM i 20µl odczynnika HEPTTEM (heparynaza, chlorek wapnia i bufor). Jest testem rozszerzającym diagnostykę, bada czas tworzenia skrzepu i jego stabilność po odwróceniu działania heparyny w próbce krwi. Interpretację wyniku badania przeprowadza się w odniesieniu do wyniku testu INTEM. Może służyć do

monitorowania efektu odwrócenia działania heparyny przy pomocy siarczanu protaminy.

Każdorazowo całe badanie trwało 90 minut. Wyznaczano i poddano analizie następujące parametry:

- CT - czas krzepnięcia zależny od m.in poziomu i aktywności czynników krzepnięcia w tym fibrynogenu, obecności antykoagulantów, poziomu i aktywności płytek krwi oraz hiperfibrynolizy
- CFT - czas tworzenia się skrzepu zależny od m.in poziomu i aktywności czynników krzepnięcia w tym fibrynogenu, poziomu i aktywności płytek krwi
- A10 - amplituda skrzepu po 10 minutach testu zależna od m.in poziomu i aktywności płytek krwi, stężenia fibrynogenu i zdolności do polimeryzacji fibryny, stężenia czynnika XIII, hemodylucji oraz hiperfibrynolizy
- MCF - maksymalna amplituda skrzepu krwi zależna od m.in poziomu i aktywności płytek krwi, stężenia fibrynogenu i zdolności do polimeryzacji fibryny, stężenia czynnika XIII, hemodylucji oraz hiperfibrynolizy
- ML - maksymalna liza oznaczana na koniec badania tromboelastometrycznego, zależna od nasilenia fibrynolizy

Powyższe parametry odzwierciedlają wpływ różnych składowych układu krzepnięcia na proces tworzenia i lizy skrzepu. W interpretacji badania posługiwano się normami wystandardyzowanymi przez producenta urządzenia (tabela 6). Dla testu FIBTEM nie oznaczano CFT.

Tabela 6 - Zakresy norm laboratoryjnych dla ROTEM

Mierzony parametr (jednostka)	EXTEM	INTEM	FIBTEM	APTEM	HEPTEM
CT (sekunda)	38 - 79	100 - 240	-	brak normy; Interpretacja w odniesieniu do EXTEM	brak normy; interpretacja w odniesieniu do INTEM
CFT (sekunda)	34 - 159	30 - 110	-		
A10 (milimetr)	43 - 65	44 - 66	7 - 23		
MCF (milimetr)	50 - 72	50 - 72	9 - 25		
ML (procent)	< 15	< 15	-		

2.1.3 Podstawowe badania laboratoryjne

Do analizy włączono wyniki rutynowo stosowanych badań laboratoryjnych wykonywanych w poszczególnych dobach leczenia przez Dział Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Analizowane badania:

- Standardowe badania układu krzepnięcia
 - PT - czas protrombinowy wyrażony poprzez międzynarodowy współczynnik znormalizowany - INR (metoda koagulometryczna, norma PT: 80 - 114%, norma INR: 0.9 - 1.3)
 - APTT - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (metoda koagulometryczna, norma: 25 - 37 s)
 - poziom fibrynogeny (metoda Claussa, norma: 1.8 - 3.5 g/l)

- Morfologia krwi obwodowej - Hb, PLT (automatyczny analizator hematologiczny, norma Hb: 14 - 18g/dl, norma PLT: 140 - 440tys/mm³)

Do analizy włączono również gazometrię krwi tętniczej (BE, lac, pH) wykonywaną rutynowo na bloku operacyjnym oraz w OIT za pomocą analizatora parametrów krytycznych Radiometer ABL 850 FLEX.

Wszystkie powyższe badania wykonano z krwi tętniczej pobranej przez linię tętniczą do inwazyjnego pomiaru ciśnienia krwi.

2.2 METODY STATYSTYCZNEGO OPRACOWANIA WYNIKÓW

Uzyskane wyniki zgromadzono w bazie danych i poddano analizie statystycznej wykorzystując narzędzia pakietu STATISTICA 10.0. Dane oceniono pod kątem rozkładu zmiennych za pomocą testu Shapiro- Wilka. Zmienne ilościowe opisano za pomocą średniej arytmetycznej, mediany oraz wartości min - max. Do porównania wartości cech ilościowych użyto testu U-Manna Whitneya oraz analizę wariancji ANOVA z analizą post-hoc, stosując je odpowiednio. Oceny zależności pomiędzy dwiema zmiennymi ilościowymi dokonano przy użyciu analizy korelacji Pearsona i przedstawiono za pomocą współczynnika korelacji. Dla zmiennych kategoryalnych zastosowano test χ^2 . Za istotne statystycznie uznano $p < 0.05$.

WYNIKI

1. PORÓWNANIE GRUPY BADANEJ (B) I KONTROLNEJ (K)

1.1 PORÓWNANIE PARAMETRÓW DEMOGRAFICZNYCH I OCENA CIĘŻKOŚCI DOZNANYCH OBRAŻEŃ W GRUPIE BADANEJ I KONTROLNEJ

Charakterystykę cech demograficznych i ocenę ciężkości doznanych obrażeń w skalach ISS, RTS, GCS i APACHE II dla grupy badanej i kontrolnej oraz ich zestawienie przedstawiono w tabeli 7. Do grupy badanej włączono 12 kobiet (30%) i 28 mężczyzn (70%), natomiast do grupy kontrolnej 11 kobiet (29%) i 27 mężczyzn (71%).

Tabela 7 - Parametry demograficzne i ocena ciężkości obrażeń

Zmienna	Grupa badana (n= 40) min-max (mediana)	Grupa kontrolna (n=38) min-max (mediana)	p
Wiek	21 - 84 (37,5)	19 - 83 (38)	0.96
ISS	27 - 59 (41)	24 - 66 (34)	0.73
RTS	1.75 - 7.84 (7)	1.02 - 7.84 (4.54)	0.17
GCS	3 - 15 (12)	3 - 15 (5.5)	0.04
APACHE II	2 - 33 (17)	6 - 42 (15.5)	0.47

Wykazano istotnie statystycznie niższe wartości osiągnięte w skali GCS wśród pacjentów z grupy kontrolnej ($p=0.04$). W grupie kontrolnej wśród mnogich obrażeń

ciała ciężki uraz czaszkowo mózgowy stwierdzono u 18 chorych, w grupie badanej - u 9 pacjentów ($p=0.02$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną, a kontrolną w zakresie wieku oraz wartości skal ISS, RTS i APACHE II. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania w obu grupach: niestabilnego złamania miednicy (B=15 vs K=13, $p=0.76$), otwartego/ przemieszczonego złamania kości udowej (B=16 vs K=14, $p=0.77$), podejrzenia wolnego płynu w jamie otrzewnej w badaniu USG FAST i/lub w TK w protokole politrauma wykonanym w SOR (B=16 vs K=13, $p=0.59$). W obu przebadanych grupach dominującym mechanizmem urazu były: wypadki komunikacyjne oraz upadki z wysokości.

1.2 PORÓWNANIE SZACOWANEGO RYZYKA MASYWNEJ TRANSFUZJI I ZAAWANSOWANIA ZABURZEŃ PERFUZJI TKANKOWEJ W GRUPIE BADANEJ I KONTROLNEJ

W tabeli 8 przedstawiono porównanie szacowanego ryzyka masywnej transfuzji wg skali TASH i wskaźnika SI. Na podstawie wartości BE, pH oraz mleczanów we krwi tętnicznej przedstawiono również zaawansowanie zaburzeń perfuzji tkankowej w chwili przyjęcia chorego na blok operacyjny.

Tabela 8 - Ryzyko masywnej transfuzji i zaawansowanie zaburzeń perfuzji tkankowej w grupie badanej i kontrolnej

Zmienna	Grupa badana min-max (mediana)	Grupa kontrolna min-max (mediana)	<i>p</i>
TASH	3 - 26 (11)	2 - 28 (12)	0.81
SI	0.64 - 2 (1.11)	0.58 - 2.75 (0.97)	0.36
BE	-21.8 - 1.9 (-4.4)	-16.9 - -0.8 (-4.8)	0.93
pH	6.91 - 7.44 (7.28)	7.07 - 7.44 (7.29)	0.38
mleczały	0.8 - 10.5 (3.4)	1.9 - 14.1 (3.6)	0.27

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną, a kontrolną w zakresie wartości uzyskanych w skali TASH, wskaźnika SI oraz parametrów zaawansowania zaburzeń perfuzji tkankowej (BE, mleczany, pH) przy przyjęciu na Blok Operacyjny.

1.3 PORÓWNANIE WYJŚCIOWYCH STANDARDOWYCH LABORATORYJNYCH PARAMETRÓW UKŁADU KRZEPNIĘCIA (APTT, PT, INR) I MORFOLOGII KRWI OBWODOWEJ (Hb, PLT)

W tabeli 9 przedstawiono porównanie wyjściowych standardowych laboratoryjnych parametrów układu krzepnięcia (APTT, PT, INR) i morfologii krwi obwodowej (Hb, PLT).

Tabela 9 - Standardowe laboratoryjne parametry układu krzepnięcia i morfologii krwi obwodowej

Zmienna	Grupa badana (n= 40) min-max (mediana)	Grupa kontrolna (n=38) min-max (mediana)	<i>p</i>
Hb (g/dl)	6.3 - 15.2 (11)	6.2 - 15.9 (10.7)	0.26
PLT (tys/ mm ³)	25 - 369 (248.5)	84 - 356 (222)	0.45
APTT	15 - 46.09 (26.22)	20.1 - 58.18 (29.64)	0.0004
INR	0.89 - 1.88 (1.22)	0.98 - 1.96 (1.26)	0.08
PT	56 - 107.41 (83.19)	51.75 - 100.9 (78.8)	0.06

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie poziomu hemoglobiny i płytek krwi w grupie badanej i kontrolnej przy przyjęciu na blok operacyjny.

Koagulopatię na podstawie APTT > 1.5x norma i/lub INR > 1.5 w grupie badanej rozpoznano u 8 chorych (20%), a w grupie kontrolnej u 10 pacjentów (27.03%) (ns). Wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas częściowej tromboplastyny po aktywacji w grupie kontrolnej ($p=0.0004$). Nie wykazano istotności statystycznej w zakresie czasu protrombinowego oraz międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

2. PORÓWNANIE STRUKTURY PRZETOCZEŃ W GRUPIE BADANEJ (B) I KONTROLNEJ (K)

2.1 KONCENTRAT KRwinek CZERWONYCH (KKCZ)

W tabeli 10 przedstawiono ilość przetoczonych jednostek i porównanie liczby chorych, którym przetoczono KKCZ na bloku operacyjnym, w trakcie pierwszej i drugiej doby hospitalizacji w OIT oraz sumę przetoczeń w OIT.

Tabela 10 - Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCZ)

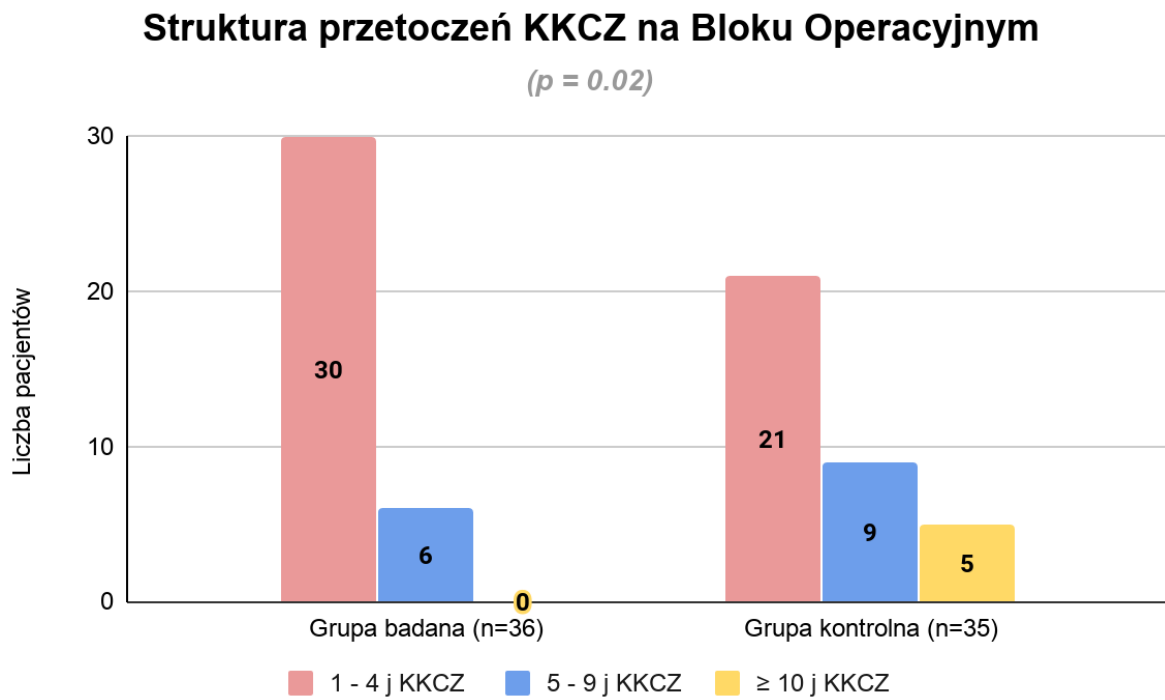
Zmienna	Grupa B min-max (śr/med)	Grupa K min-max (śr/med)	<i>p</i>	Grupa B (liczba pacjentów)	Grupa K (liczba pacjentów)	<i>p</i>
Blok operacyjny	1 – 8 (2.75 / 2)	1 – 13 (4.8 / 4)	0.01	36 (97.3%)	35 (97.2%)	0.98
I doba OIT	1 – 8 (2.11 / 2)	1 – 10 (3.22 / 2)	0.04	17 (42.5%)	27 (71.05%)	0.01
II doba OIT	1 - 6 (2.14 / 2)	1 – 5 (1.96 / 2)	0.7	14 (35%)	26 (68.42%)	0.003
Suma w OIT	1 – 18 (4.62 / 4)	1 - 26 (7.18 / 5.5)	0.005	29 (72.5%)	38 (100%)	0.0004

Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ilości przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych na bloku operacyjnym, w pierwszej dobie hospitalizacji w OIT oraz w sumie w trakcie pobytu w OIT w grupie badanej. Nie wykazano istotności statystycznej w zakresie ilości przetoczonych jednostek KKCZ w drugiej dobie pobytu w OIT pomiędzy grupami.

W trakcie pierwszych dwóch dób hospitalizacji w OIT statystycznie istotnie mniej pacjentów wymagało przetoczenia KKCZ w grupie badanej. W grupie kontrolnej w trakcie całej hospitalizacji w OIT wszystkim chorym przetoczono KKCZ, natomiast w grupie badanej odsetek ten zmniejszył się do 72.5% (**p=0.0004**).

Na wykresie 2, 3 i 4 przedstawiono strukturę przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych na bloku operacyjnym, w trakcie dwóch pierwszych dób hospitalizacji na OIT oraz w sumie na OIT z podziałem na podgrupy: 1-4 j KKCZ, 5-9 j KKCZ oraz ≥ 10 j KKCZ. Wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie liczebności podgrup na bloku operacyjnym (**p=0.02**) oraz w sumie podczas hospitalizacji w OIT (**p=0.03**). Szczególnie

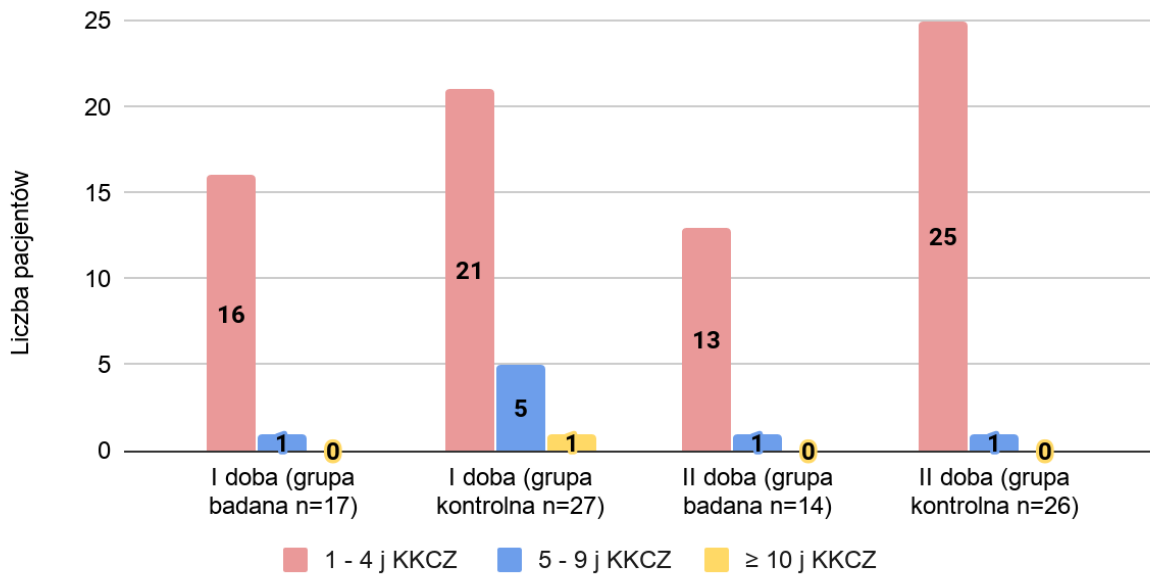
zwraca uwagę brak masywnych transfuzji (powyżej 10 j KKCZ) na bloku operacyjnym w grupie badanej. Nie wykazano istotnej różnicy w liczebności podgrup w trakcie pierwszych dwóch dni hospitalizacji w OIT.



Wykres 2 - Struktura przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych na Bloku Operacyjnym

Struktura przetoczeń KKCZ - I i II doba w OIT

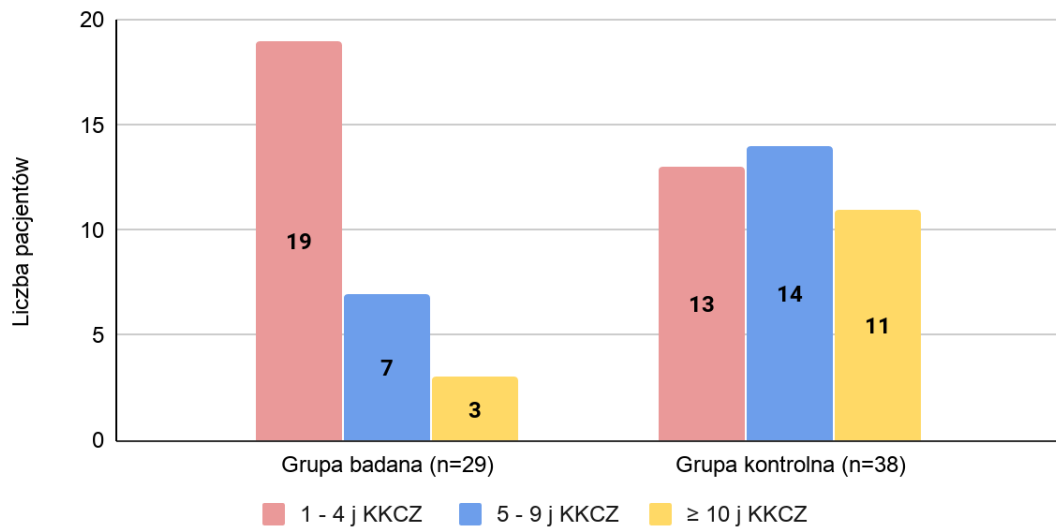
($p=0.33$; $p=0.64$)



Wykres 3 - Struktura przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w trakcie dwóch pierwszych dób hospitalizacji w OIT

Struktura przetoczeń KKCZ w OIT (suma)

($p=0.03$)



Wykres 4 - Struktura przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w OIT (sumarycznie)

2.2 ŚWIEŻO MROŻONE OSOCZE (FFP)

W tabeli 11 przedstawiono ilość przetoczonych jednostek i porównanie liczby chorych, którym przetoczono FFP na bloku operacyjnym, w trakcie pierwszej i drugiej doby hospitalizacji w OIT oraz sumę przetoczeń w OIT.

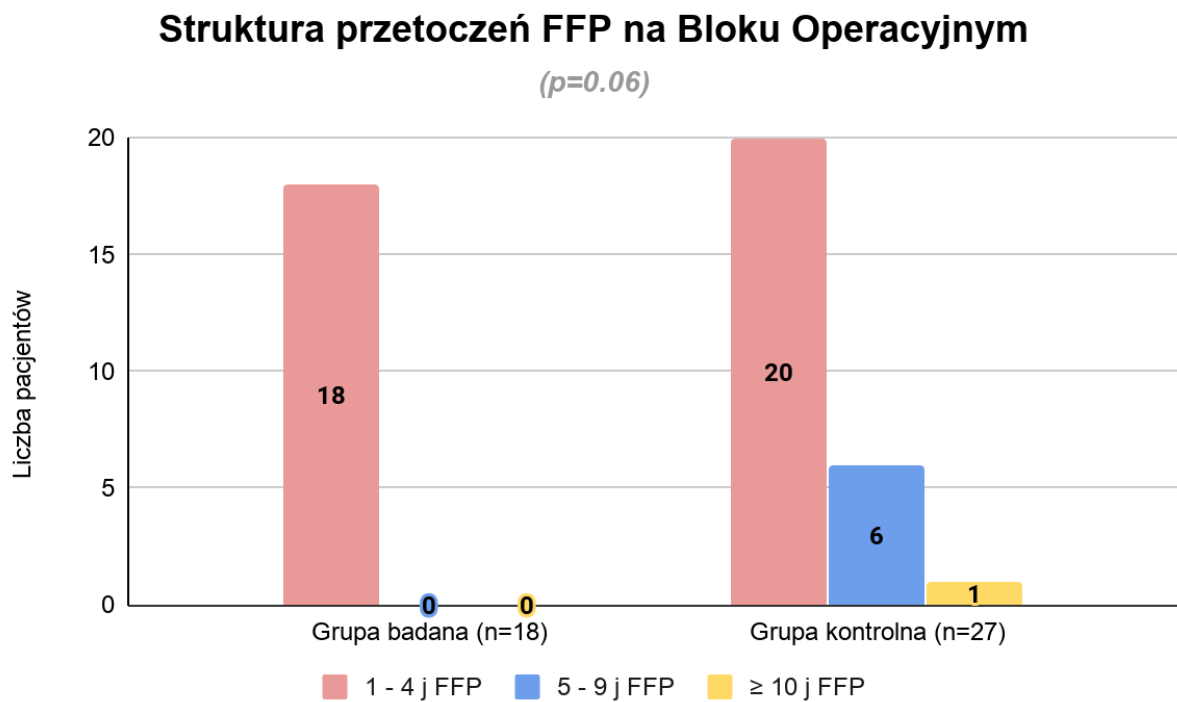
Tabela 11 - Przetoczenia świeżo mrożonego osocza (FFP)

Zmienna	Grupa B min-max (śr/med)	Grupa K min-max (śr/med)	<i>p</i>	Grupa B (liczba pacjentów)	Grupa K (liczba pacjentów)	<i>p</i>
Blok Operacyjny	1 - 4 (2.38 / 2)	1 - 12 (3.66 / 3)	0.06	18 (48.64%)	27 (75%)	0.02
I doba OIT	1 - 5 (2.16 / 2)	1 - 11 (3.69 / 3)	0.07	12 (30%)	23 (60.52%)	0.006
II doba OIT	1 - 8 (3.33 / 1)	1 - 4 (2.18 / 2)	0.87	3 (7.5%)	11 (28.94%)	0.01
Suma w OIT	1 - 15 (3.53 / 2)	1 - 15 (5.03 / 4)	0.07	13 (32.5%)	26 (68.24%)	0.002

Nie wykazano istotnego statystycznie zmniejszenia ilości przetoczonych jednostek FFP na bloku operacyjnym, w trakcie pierwszej i drugiej doby w OIT oraz sumarycznie w trakcie hospitalizacji w OIT. Liczba pacjentów, którzy wymagali podaży FFP zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie badanej w stosunku do kontrolnej, w każdym badanym przedziale czasowym o średnio 28.5% (21.4% - 35.7%).

Na wykresie 5, 6 i 7 przedstawiono strukturę przetoczeń świeżo mrożonego osocza na bloku operacyjnym, w trakcie dwóch pierwszych dób hospitalizacji w OIT oraz

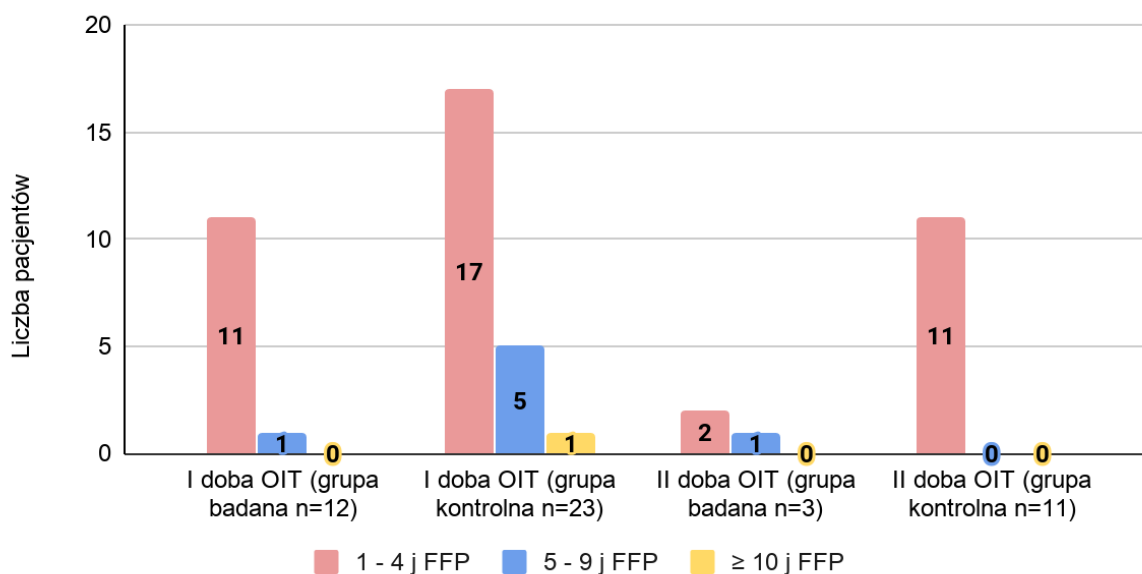
w sumie w OIT z podziałem na podgrupy: 1-4 j FFP, 5-9 j FFP oraz ≥ 10 j FFP. Nie wykazano istotności statystycznej w zakresie liczebności podgrup w kolejnych przedziałach czasowych.



Wykres 5 - Struktura przetoczeń świeżo mrożonego osocza na Bloku Operacyjnym

Struktura przetoczeń FFP - I i II doba w OIT

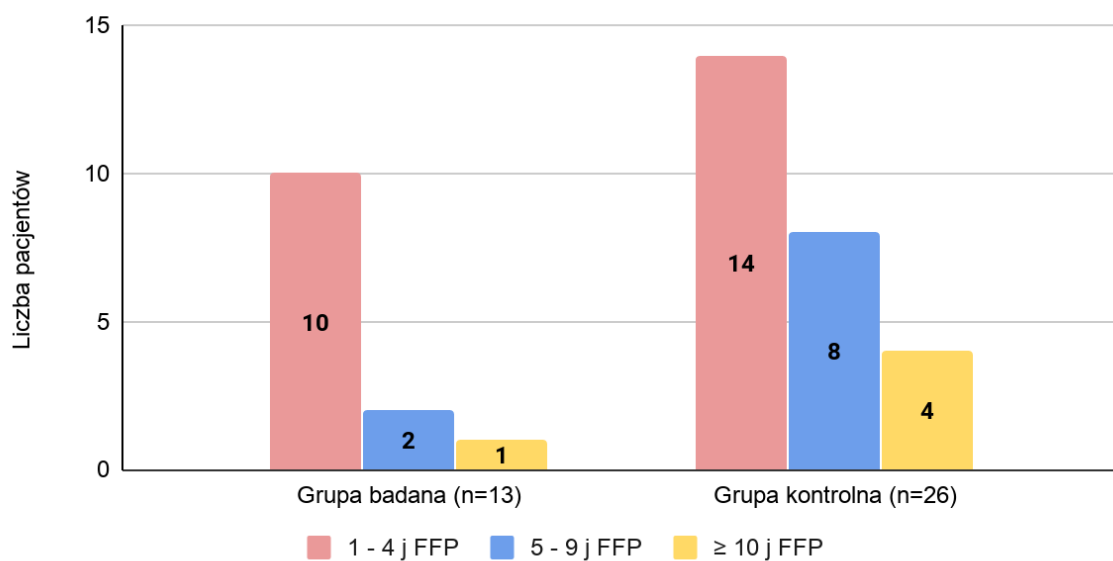
($p=0.46$; $p=0.06$)



Wykres 6 - Struktura przetoczeń świeżo mrożonego osocza w trakcie dwóch pierwszych dób hospitalizacji w OIT

Struktura przetoczeń FFP w OIT (suma)

($p=0.37$)



Wykres 7 - Struktura przetoczeń świeżo mrożonego osocza w OIT (sumarycznie)

2.3 KONCENTRAT KRwinek PŁYTKOWYCH (KKP)

W tabeli 12 przedstawiono ilość przetoczonych jednostek i porównanie liczby chorych, którym przetoczono KKP na bloku operacyjnym, w trakcie pierwszej i drugiej doby hospitalizacji w OIT oraz sumę przetoczeń w OIT.

Tabela 12 - Przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (KKP)

Zmienna	Grupa B min-max (śr/med)	Grupa K min-max (śr /med)	<i>p</i>	Grupa B (liczba pacjentów)	Grupa K (liczba pacjentów)	<i>p</i>
Blok Operacyjny	10 - 10 (10 / 10)	9 - 10 (9.75 / 10)	0.56	3 (8.1%)	4 (10.52%)	0.71
I doba OIT	2 - 12 (8.5 / 10)	10 - 24 (13 / 10)	0.44	4 (10%)	7 (18.42%)	0.28
II doba OIT	5 - 6 (5.5 / 5.5)	9 - 12 (10.33 / 10)	0.14	2 (5%)	3 (7.89%)	0.6
Suma w OIT	1 - 17 (9 / 10)	5 - 36 (14.66 / 10)	0.23	7(17.5%)	9 (23.68%)	0.49

Nie wykazano istotności statystycznej w zakresie ilości przetoczonych jednostek KKP oraz liczby pacjentów, którzy wymagali podaży KKP w określonych przedziałach czasowych.

2.4 KONCENTRAT FIBRYNOGENU

W tabeli 13 przedstawiono ilość podanego koncentratu fibrynogeny (g) i porównanie liczby chorych, którym podawano koncentrat fibrynogeny na bloku operacyjnym, w trakcie pierwszej i drugiej doby hospitalizacji w OIT oraz sumę w OIT.

Tabela 13 - Podaż koncentratu fibrynogeny

Zmienna	Grupa B min-max (śr/med)	Grupa K min-max (śr /med)	p	Grupa B liczba pacjentów	Grupa K liczba pacjentów	p
Blok Operacyjny	1 - 2 (1.28 / 1)	1 - 2 (1.4 / 1)	0.76	7 (18.91%)	5 (13.88%)	0.56
I doba OIT	1 - 2 (1.5 / 1.5)	1 - 6 (3 / 2)	0.13	8 (20%)	5 (13.15%)	0.41
II doba OIT	2 (2 / 2)	-	-	1 (2.5%)	0	0.32
Suma w OIT	1 - 4 (1.75 / 1.5)	1 - 6 (3.25 / 3)	0.24	8 (20%)	4 (10.52%)	0.24

Nie wykazano istotności statystycznej w zakresie ilości podanego koncentratu fibrynogeny oraz liczby pacjentów, którzy wymagali jego podaży w badanych przedziałach czasowych.

2.5 KRIOPRECYPITAT

W tabeli 14 przedstawiono ilość przetoczonych jednostek krioprecypitatu i porównanie liczby chorych, którym przetoczono krioprecypitat na bloku operacyjnym, w trakcie pierwszej i drugiej doby hospitalizacji w OIT oraz sumę przetoczeń w OIT.

Tabela 14 - Przetoczenia krioprecypitatu

Zmienna	Grupa B min-max (\bar{x} /med)	Grupa K min-max (\bar{x} / med)	<i>p</i>	Grupa B liczba pacjentów	Grupa K liczba pacjentów	<i>p</i>
Blok Operacyjny	3 - 10 (7.25 / 8)	3 - 6 (4.5 / 4.5)	0.46	4 (10.81%)	2 (5.56%)	0.41
I doba OIT	2 - 10 (6.5 / 7.5)	-	-	5 (12.5%)	0	0.02
II doba OIT	10 (10 / 10)	-	-	1 (2.5%)	0	0.32
Suma w OIT	2 - 20 (7.8 / 5)	-	-	5 (12.5%)	0	0.02

Krioprecypitat stosowano w obu grupach jedynie na bloku operacyjnym. Nie wykazano istotności statystycznej w zakresie ilości przetoczonych jednostek krioprecypitatu pomiędzy grupami. W grupie kontrolnej krioprecypitatu nie stosowano w Oddziale Intensywnej Terapii. W grupie badanej w trakcie hospitalizacji w OIT krioprecypitat przetoczono 5 chorym (w trakcie pierwszej i drugiej doby pourazowej) (**p=0.02**).

2.6 KONCENTRAT CZYNNIKÓW ZESPOŁU PROTROMBINY (PCC)

W tabeli 15 przedstawiono ilość podanego koncentratu czynników zespołu protrombiny (IU) i porównanie liczby pacjentów, którzy wymagali jego podaży na bloku operacyjnym, w trakcie pierwszej i drugiej doby hospitalizacji w OIT oraz sumę w OIT.

Tabela 15 - Podaż koncentratu czynników zespołu protrombiny

Zmienna	Grupa B min-max (śr/med)	Grupa K min-max (śr /med)	p	Grupa B liczba pacjentów	Grupa K liczba pacjentów	p
Blok Operacyjny	-	500 - 1500 (1000/ 1000)	-	0	3 (8.33%)	0.07
I doba OIT	600	500 - 1500 (1000 / 1000)	-	1 (2.5%)	5 (13.15%)	0.07
II doba OIT	600	-	-	1 (2.5%)	0	0.32
Suma w OIT	500 - 3600 (2050 / 2050)	500 - 1500 (1000 / 1000)	0.85	2 (5%)	5 (13.15%)	0.2

Nie wykazano istotności statystycznej w zakresie ilości podanego PCC między grupami. W grupie badanej u żadnego pacjenta nie zastosowano PCC na Bloku Operacyjnym, natomiast w trakcie hospitalizacji w OIT podaży PCC wymagało w sumie dwóch chorych.

2.7 KWAS TRANEKSAMOWY

W tabeli 16 przedstawiono ilość podanego kwasu traneksamowego (g) i porównanie liczby pacjentów, którzy wymagali jego podaży na bloku operacyjnym, w trakcie pierwszej i drugiej doby hospitalizacji w OIT oraz sumę w OIT.

Tabela 16 - Podaż kwasu traneksamowego

Zmienna	Grupa B min-max (śr/med)	Grupa K min-max (śr /med)	p	Grupa B liczba pacjentów	Grupa K liczba pacjentów	p
Blok Operacyjny	1 - 2 (1.17 / 1)	1 - 2 (1.12 / 1)	0.7	19 (51.35%)	8 (22.22%)	0.009
I doba OIT	1 - 3 (1.37 / 1)	1 - 2 (1.25 / 1)	0.93	8 (20%)	4 (10.52%)	0.26
II doba OIT	-	1 (1 / 1)	-	0	1 (2.63%)	0.3
Suma w OIT	1 - 3 (1.37 / 1)	1 - 3 (1.33 / 1)	0.85	8 (20%)	6 (15.78%)	0.62

Wykazano, że istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie badanej otrzymało kwas traneksamowy na bloku operacyjnym ($p=0.007$). Dla pozostałych przedziałów czasowych różnica w liczbie chorych, którzy otrzymali kwas traneksamowy oraz jego dawka nie osiągnęła istotności statystycznej pomiędzy grupami.

2.8 REKOMBINOWANY CZYNNIK VIIA

Jeden pacjent (grupa kontrolna) wymagał podaży rekombinowanego czynnika VIIa na Bloku Operacyjnym.

3. PORÓWNANIE LABORATORYJNYCH PARAMETRÓW UKŁADU KRZEPNIĘCIA I POZIOMU HEMOGLOBINY W GRUPIE BADANEJ (B) I KONTROLNEJ (K)

3.1 PRZY PRZYJĘCIU DO ODDZIAŁU INTENSYWNEJ TERAPII

W tabeli 17 przedstawiono porównanie parametrów klasycznych badań układu krzepnięcia, poziomu hemoglobiny oraz liczby płytek krwi w grupie badanej (B) i kontrolnej (K) oznaczonych przy przyjęciu do Oddziału Intensywnej Terapii. Wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas częściowej tromboplastyny po aktywacji ($p=0.003$) oraz niższy poziom fibrynogenu ($p=0.03$) w grupie kontrolnej. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie czasu protrombinowego oraz międzynarodowego współczynnika znormalizowanego.

Tabela 17 - Parametry klasycznych badań układu krzepnięcia oraz poziomu hemoglobiny (przyjęcie do OIT)

Zmienna	Grupa B min-max (śr/med)	Grupa K min-max (śr /med)	p
Hb	5.9 - 14 (10.5 / 10.9)	6.8 - 12.9 (10.02 / 9.95)	0.18
PLT	28 - 325 (144.5 / 140)	7 - 303 (133.81 / 184.5)	0.48
APTT	21.1 - 130 (36.11 / 29.92)	26.63 - 81.56 (40.67/ 38.29)	0.003
INR	1 - 3.01 (1.35 / 1.24)	0.93 - 2.66 (1.45 / 1.33)	0.14
PT	33.76- 99.26 (77.73 / 81.28)	39.92 - 106.75 (73.82/75.48)	0.11
Poziom fibrynogenu	0.43 - 3.28 (1.87 / 1.82)	0.35 - 3.06 (1.52 / 1.41)	0.03

3.2 W PIERWSZEJ DOBIE POURAZOWEJ

W tabeli 18 przedstawiono porównanie parametrów klasycznych badań układu krzepnięcia, poziomu hemoglobiny oraz liczby płytek krwi w grupie badanej (B) i kontrolnej (K) oznaczonych w pierwszej dobie pourazowej. Nie wykazano istotności statystycznej w zakresie poziomu hemoglobiny, ilości płytek krwi, poziomu fibrynogenu, czasu protrombinowego i międzynarodowego współczynnika znormalizowanego. Wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas częściowej tromboplastyny po aktywacji w grupie kontrolnej (**p=0.002**)

Tabela 18 - Parametry klasycznych badań układu krzepnięcia oraz poziomu hemoglobiny (pierwsza doba pourazowa)

Zmienna	Grupa B min-max (śr/med)	Grupa K min-max (śr /med)	p
Hb	6 - 13.2 (9.4 / 9.7)	6.9 - 13.5 (9.02 / 8.7)	0.08
PLT	61 - 246 (134.69 / 122)	46 - 237 (121.94 / 126)	0.28
APTT	23.45 - 75.45 (36.34 / 33.5)	28.4 - 180 (47.69 / 39.34)	0.002
INR	0.9 - 1.88 (1.24 / 1.16)	0.99 - 2.01 (1.29 / 1.26)	0.28
Poziom fibrynogenu	1.61 - 7.15 (3.14 / 2.89)	1.89 - 5.86 (2.93 / 2.54)	0.41

3.3 W DRUGIEJ DOBIE POURAZOWEJ

W tabeli 19 przedstawiono porównanie parametrów klasycznych badań układu krzepnięcia, poziomu hemoglobiny oraz liczby płytek krwi w grupie badanej (B) i kontrolnej (K) oznaczonych w drugiej dobie pourazowej. Nie wykazano istotności statystycznej w zakresie parametrów klasycznych badań układu krzepnięcia oraz liczby płytek krwi i poziomu hemoglobiny.

Tabela 19 - Parametry klasycznych badań układu krzepnięcia oraz poziomu hemoglobiny (druga doba pourazowa)

Zmienna	Grupa B min-max (śr/med)	Grupa K min-max (śr /med)	p
Hb	7.4 - 12.5 (8.7 / 8.6)	6.6 - 12.9 (8.97 / 8.7)	0.41
PLT	48 - 250 (115.57 / 113)	36 - 297 (118.51 / 104)	0.88
APTT	24.12- 58.95 (36.57/ 34.72)	25.93- 62.78 (38.76/ 38.48)	0.15
INR	0.88 - 3.59 (1.26 / 1.15)	0.81 - 1.6 (1.15 / 1.1)	0.59
Poziom fibrynogenu	1.81 - 7.76 (4.33 / 4.22)	2.19 - 7.76 (4.51 / 4.54)	0.71

4. PORÓWNANIE PARAMETRÓW ZAAWANSOWANIA ZABURZEŃ PERFUZJI TKANKOWEJ W GRUPIE BADANEJ (B) I KONTROLNEJ (K) W CZASIE

4.1 NIEDOBÓR ZASAD (BE) WE KRWI TĘTNICZEJ

W tabeli 20 przedstawiono porównanie niedoboru zasad (BE) we krwi tętniczej w grupie badanej (B) i kontrolnej (K) w czasie pierwszych 48 godzin hospitalizacji w OIT. Pacjenci w grupie kontrolnej wykazywali istotnie statystycznie niższą wartość niedoboru zasad we krwi tętniczej przy przyjęciu do OIT ($p=0.02$) W kolejnych dobach leczenia nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 20 - Niedobór zasad (BE) we krwi tętniczej w grupie badanej (B) i kontrolnej (K)

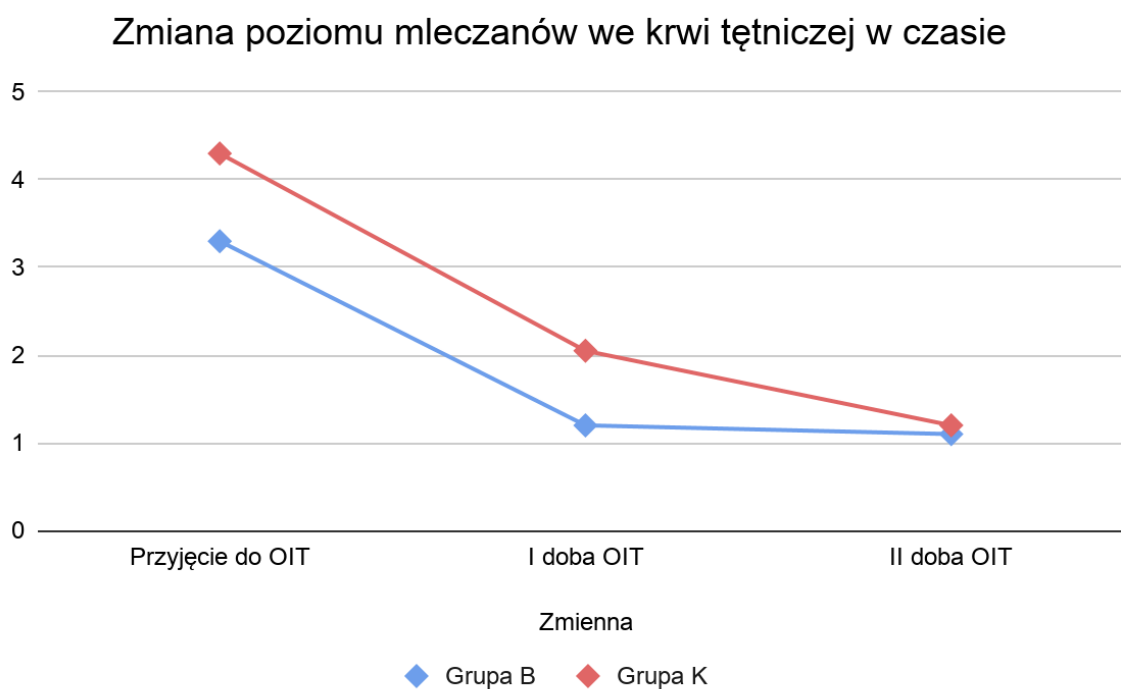
Zmienna	Grupa B min-max (śr/med)	Grupa K min-max (śr /med)	p
Przyjęcie do OIT	-12 - 0.2 (-4.6 / -4.4)	-17.4 - 0.8 (-6.49 / -5.5)	0.02
I doba OIT	-16.5 - 8.4 (0.69 / 1.9)	-12.9 - 10.7 (0.86 / 1.35)	0.81
II doba OIT	-15.8 - 10.4 (1.54 / 2.6)	-4.8 - 9.3 (1.98 / 2.1)	0.68

4.2 POZIOM MLECZANÓW (LAC) WE KRWI TĘTNICZEJ

W tabeli 21 i wykresie 8 przedstawiono porównanie poziomu mleczanów we krwi tętniczej w grupie badanej (B) i kontrolnej (K) w czasie pierwszych 48 godzin hospitalizacji w OIT. Pacjenci z grupy badanej prezentowali istotnie statystycznie niższe wartości mleczanów oznaczanych we krwi tętniczej przy przyjęciu do OIT ($p=0.04$) oraz w pierwszej dobie hospitalizacji w OIT ($p=0.004$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w poziomie mleczanów w trakcie drugiej doby leczenia w OIT.

Tabela 21 - Poziom mleczanów we krwi tętnicznej w grupie badanej (B) i kontrolnej (K)

Zmienna	Grupa B min-max (śr/med)	Grupa K min-max (śr /med)	<i>p</i>
Przyjęcie do OIT	0.7 - 11.6 (4.01 / 3.3)	1.15 - 24 (6.15 / 4.3)	0.04
I doba OIT	0.6 - 19 (2.69 / 1.2)	0.8 - 21 (3.56 / 2.05)	0.004
II doba OIT	0.4 - 11.1 (1.79 / 1.1)	0.6 - 4.4 (1.51 / 1.2)	0.3



Wykres 8 - Zmiana poziomu mleczanów we krwi tętnicznej w czasie hospitalizacji w OIT

4.3 PH KRWI TĘTNICZEJ

W tabeli 22 przedstawiono porównanie pH krwi tętniczej w grupie badanej (B) i kontrolnej (K) w czasie pierwszych 48 godzin hospitalizacji w OIT. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w pomiarach pH krwi tętniczej dokonywanych w określonym czasie po urazie.

Tabela 22 - pH krwi tętniczej w grupie badanej (B) i kontrolnej (K)

Zmienna	Grupa B min-max (śr/med)	Grupa K min-max (śr /med)	p
Przyjęcie do OIT	7.17 - 7.5 (7.3 / 7.32)	6.98 - 7.48 (7.28 / 7.3)	0.35
I doba OIT	7.07 - 7.54 (7.4 / 7.41)	7.26 - 7.58 (7.4 / 7.41)	0.94
II doba OIT	7.11 - 7.51 (7.41 / 7.43)	7.26 - 7.54 (7.43 / 7.44)	0.45

5. PORÓWNANIE WYNIKÓW LECZENIA POMIĘDZY GRUPĄ BADANĄ (B) I KONTROLNĄ (K)

5.1 ŚMIERTELNOŚĆ Wczesna (30 DNIOWA)

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ilości zgonów pomiędzy grupą badaną i kontrolną (B= 7 vs K= 7, p=0.91). Wśród bezpośrednich przyczyn zgonów w obu grupach były: ciężki uraz czaszkowo- mózgowy (B=1 vs K=2), wstrząs krwotoczny (B=1 vs K=3), wstrząs septyczny (B=3 vs K=0), niewydolność wielonarządowa (B=2 vs K=2). W ciągu pierwszych 48 godzin po urazie zmarło 4 chorych (B=1 i K=3).

5.2 CZAS HOSPITALIZACJI W OIT ORAZ W SZPITALU

W grupie badanej czas hospitalizacji w OIT wyniósł średnio 11.62 doby (1 - 44 dni, mediana = 9). W grupie kontrolnej średni czas hospitalizacji w OIT wyniósł odpowiednio 20.08 doby (1 - 71, mediana = 14.5). Wykazano istotne statystycznie skrócenie czasu hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0.02$).

Nie wykazano istotnej statystycznie ($p=0.82$) różnicy w czasie hospitalizacji w szpitalu po wypisie z Oddziału Intensywnej Terapii pomiędzy grupą badaną (1 - 191 dni, średnia = 38.8, mediana = 22), a grupą kontrolną (3 - 84 dni, średnia = 32.24, mediana = 22).

5.3 CZAS WENTYLACJI MECHANICZNEJ

Wykazano istotne statystycznie skrócenie czasu inwazyjnej wentylacji mechanicznej w grupie badanej, w porównaniu z kontrolną ($p= 0.0094$). W grupie badanej czas inwazyjnej wentylacji mechanicznej wyniósł średnio 6.77 dnia (1 - 34 dni, mediana = 4). W grupie kontrolnej natomiast średnio 12.39 dnia (1- 40 dni, mediana = 7). Z uwagi na przedłużającą się konieczność stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej, tracheotomię w grupie badanej wykonano u 3 chorych (7.5%), a w grupie kontrolnej u 10 chorych (26.32%) ($p=0.02$).

5.4 CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA OSTREJ NIWYDOLNOŚCI NEREK Z KONIECZNOŚCIĄ STOSOWANIA TERAPII NERKOZASTĘPCZEJ

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ostrej niewydolności nerek wymagającej zastosowania ciągłej lub przerywanej terapii nerkozastępczej ($p=0.13$). W grupie kontrolnej terapię nerkozastępczą w czasie hospitalizacji w OIT zastosowano u 6 (15%) pacjentów, a w grupie kontrolnej u 11

chorych (28.95%) ($p=0.13$) U wszystkich tych chorych stosowano ciągłą żylną - żylną hemodiafiltrację w antykoagulacji cytrynianowej.

5.5 CZAS STOSOWANIA LEKÓW WAZOPRESYJNYCH

W grupie badanej 36 pacjentów (90%) wymagało podaży noradrenaliny w trakcie hospitalizacji w OIT. Średni czas stosowania noradrenaliny wyniósł 4.72 dnia (1 -14 dni, mediana 4). W grupie kontrolnej podaży noradrenaliny wymagało 38 chorych (100%), średni czas jej stosowania wyniósł 4.5 dnia (1- 17 dni, mediana 4). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w czasie stosowania noadrenaliny pomiędzy grupa kontrolną i badaną ($p=0.85$). W ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji w OIT w grupie kontrolnej 5 chorych wymagało stosowania > jednej aminy presyjnej (noradrenalina i adrenalina). W grupie badanej u 2 pacjentów stosowano oprócz noradrenaliny wazopresynę, a u kolejnych 2 chorych- wazopresynę i adrenalinę.

6. PORÓWNANIE CZĘSTOŚCI WYSTĄPIENIA MASYWNEJ TRANSFUZJI W GRUPIE BADANEJ (B) I KONTROLNEJ (K) - STRUKTURA PRZETOCZEŃ I WYNIKI LECZENIA

W grupie badanej masywnej transfuzji ($MT \geq 10$ j KKCZ w trakcie pierwszych 24 godzin po urazie) wymagało 3 chorych (7.5%). W grupie kontrolnej masywną transfuzję otrzymało 11 chorych (28.9%). Wykazano istotność statystyczną w zakresie zmniejszenie odsetka masywnych transfuzji ($p=0.01$) w grupie badanej. Wśród chorych, którzy otrzymali MT ISS w grupie badanej wyniósł średnio 53,67 (45 - 59, mediana 57), w grupie kontrolnej średni ISS = 46,63 (33 - 66, mediana 48). Wynik w skali TASH dla grupy badanej wyniósł średnio 22 (20 - 23, mediana 23), dla grupy kontrolnej średni TASH = 18.9 (10 - 28, mediana 19). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie punktacji ISS, RTS, TASH, SI i APACHE II pomiędzy tymi grupami pacjentów. Rodzaj i ilość preparatów krwiopochodnych oraz koncentratów czynników krzepnięcia

przetoczonych w ciągu pierwszych 24 godzin po urazie przedstawiono w tabeli 23. Spośród tej grupy 8 pacjentów zmarło (B=2 vs K=6, p=0.7).

Tabela 23 - Przetoczenia preparatów krwiopochodnych i koncentratów czynników krzepnięcia u chorych, którzy otrzymali masywną transfuzję

Zmienna	Grupa badana (liczba pacjentów)	Grupa badana min-max (śr/med)	Grupa kontrolna (liczba pacjentów)	Grupa kontrolna min-max (śr/med)
KKCZ	3	10 - 11 (10.33 / 10)	11	10 - 20 (13.09 / 13)
FFP	3	4 - 5 (5 / 5)	11	5 - 16 (8.63 / 7)
KKP	2	10 - 12 (11 / 11)	8	9 - 24 (13.75 / 10)
Fibrynogen	3	2 (2 / 2)	9	1 - 4 (1.77 / 2)
Krioprecypitat	3	10 (10 / 10)	2	3 - 6 (4.5 / 4.5)
PCC	1	600	7	500 - 1500 (928,57 / 1000)
VIIa	0	-	1	8
Kwas traneksamowy	3	1 - 3 (1.83 / 1.5)	7	1 - 3 (1.28 / 1)

7. ANALIZA PARAMETRÓW ROTEM GRUPY BADANEJ W CZASIE

7.1 EXTEM

W tabeli 24 przedstawiono zmianę parametrów ROTEM dla testu EXTEM, w wyznaczonych przedziałach czasowych. Czas tworzenia się skrzepu (CFT) był krótszy w pierwszej i drugiej dobie pourazowej w stosunku do pomiarów wykonywanych przy przyjęciu na blok operacyjny i do OIT. Amplituda skrzepu (A10 i MCF) była większa w pierwszej i drugiej dobie pourazowej niż przy przyjęciu na blok operacyjny i do OIT. Maksymalna odnotowywana liza skrzepu (ML) również była większa w pierwszej i drugiej dobie pourazowej niż przy przyjęciu na blok operacyjny i do OIT. Wykazano istotną statystycznie różnicę parametrów badania EXTEM (CFT, A10, MCF i ML) między pomiarami wykonywanymi na bloku operacyjnym i przyjęciu do OIT, w stosunku do pomiarów wykonanych w pierwszej i drugiej dobie pourazowej ($p < 0.05$). Nie wykazano istotności statystycznej dla zmian parametru CT EXTEM w czasie.

Tabela 24 - Parametry EXTEM

Zmienna	Przedoperacyjne min-max (śr/med)	Przy przyjęciu do OIT min-max (śr/med)	I doba pourazowa min-max (śr/med)	II doba pourazowa min-max (śr/med)
CT	44 - 145 (75.49 / 72)	50 - 118 (74.75 / 71)	56 - 103 (73.3 / 71)	39 - 112 (75.66 / 71)
CFT	73-561 (150.35 / 129)	49-244 (132.52 / 129)	56 - 177 (100.89 / 93)	47-180 (88.94 / 82)
A10	21 - 62 (44.29 / 44)	31 - 66 (46.62 / 46)	41 - 66 (54.64 / 55)	43 - 74 (56.41 / 57)
MCF	34 - 69 (54.67 / 55)	43 - 72 (56.25 / 56)	52 - 78 (62.58 / 63)	52 - 78 (64.08 / 65)
ML	1 - 18 (8 / 8)	2 - 18 (7.95 / 8)	2 - 19 (1.71 / 12)	0 - 20 (10.25 / 10.5)

7.2 INTEM

W tabeli 25 przedstawiono zmianę parametrów ROTEM dla testu INTEM, w wyznaczonych przedziałach czasowych. Czas tworzenia się skrzepu (CFT) był krótszy w pierwszej i drugiej dobie pourazowej w stosunku do pomiarów wykonywanych przy przyjęciu na blok operacyjny i do OIT. Amplituda skrzepu (A10 i MCF) była większa w pierwszej i drugiej dobie pourazowej niż przy przyjęciu na blok operacyjny i do OIT. Maksymalna odnotowywana liza skrzepu (ML) również była większa w pierwszej i drugiej dobie pourazowej niż przy przyjęciu na blok operacyjny i do OIT. Wykazano istotną statystycznie różnicę parametrów badania INTEM (CFT, A10, MCF i ML) między pomiarami wykonywanymi na bloku operacyjnym i przyjęciu do OIT, w stosunku do pomiarów wykonanych w pierwszej i drugiej dobie pourazowej ($p < 0.05$).

Tabela 25 - Parametry INTEM

Zmienna	Przedoperacyjne min-max (\bar{x} /med)	Przy przyjęciu do OIT min-max (\bar{x} /med)	I doba pourazowa min-max (\bar{x} /med)	II doba pourazowa min-max (\bar{x} /med)
CT	127 - 289 (187.4 / 168)	109 - 320 (185.4 / 174.5)	133 - 266 (179.64 / 172)	136 - 223 (174.33 / 174)
CFT	63 - 711 (138.72 / 112)	60 - 260 (117.67 / 111.5)	45 - 140 (83.87 / 78)	51 - 180 (81.52 / 76)
A10	18 - 58 (44.64 / 45)	31 - 63 (46.55 / 47)	43 - 67 (54.41 / 54)	43 - 71 (55.86 / 56.5)
MCF	30 - 64 (54.16 / 56)	40 - 67 (55.87 / 56.5)	52 - 72 (61.2 / 62)	48 - 75 (62.22 / 61)
ML	1 - 16 (7.59 / 8)	2 - 18 (7.72 / 7.5)	2 - 19 (11.3 / 12)	0 - 21 (10.8 / 11)

7.3 FIBTEM

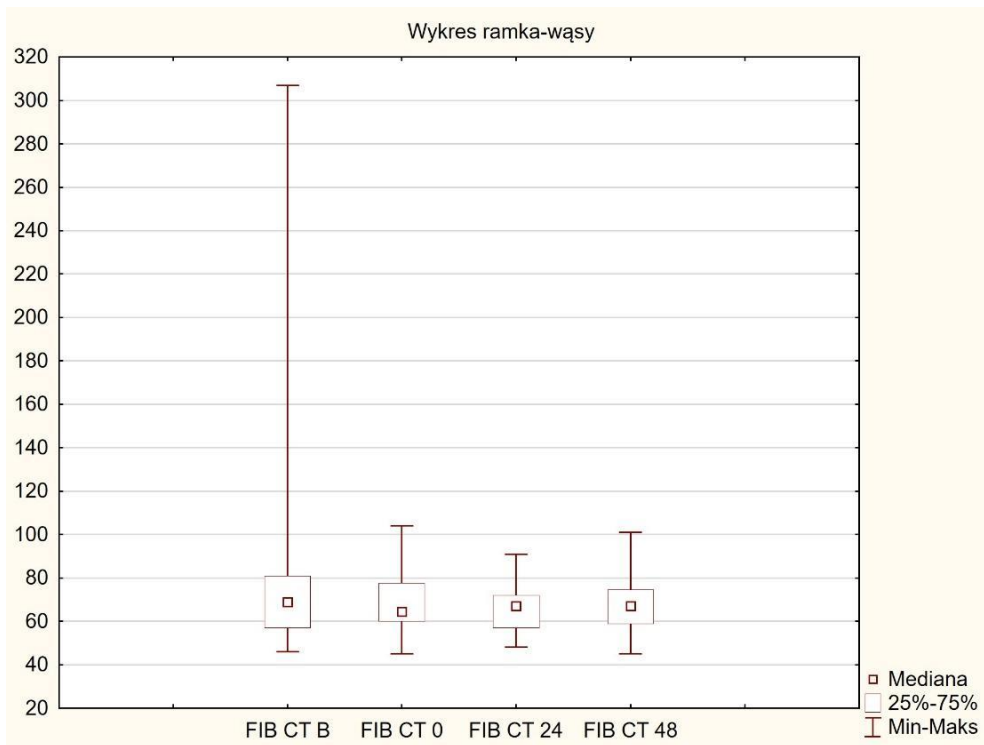
W tabeli 26 przedstawiono zmianę parametrów ROTEM dla testu FIBTEM, w wyznaczonych przedziałach czasowych. Wykazano istotny statystycznie wzrost parametrów określających stabilność tworzonego skrzepu w badaniu FIBTEM (A10 i MCF) między pomiarami wykonywanymi na bloku operacyjnym i przyjęciu do OIT, w stosunku do pomiarów wykonanych w pierwszej i drugiej dobie pourazowej ($p < 0.05$). Nie wykazano istotności statystycznej dla zmian parametru CT FIBTEM w czasie.

Tabela 26 - Parametry FIBTEM

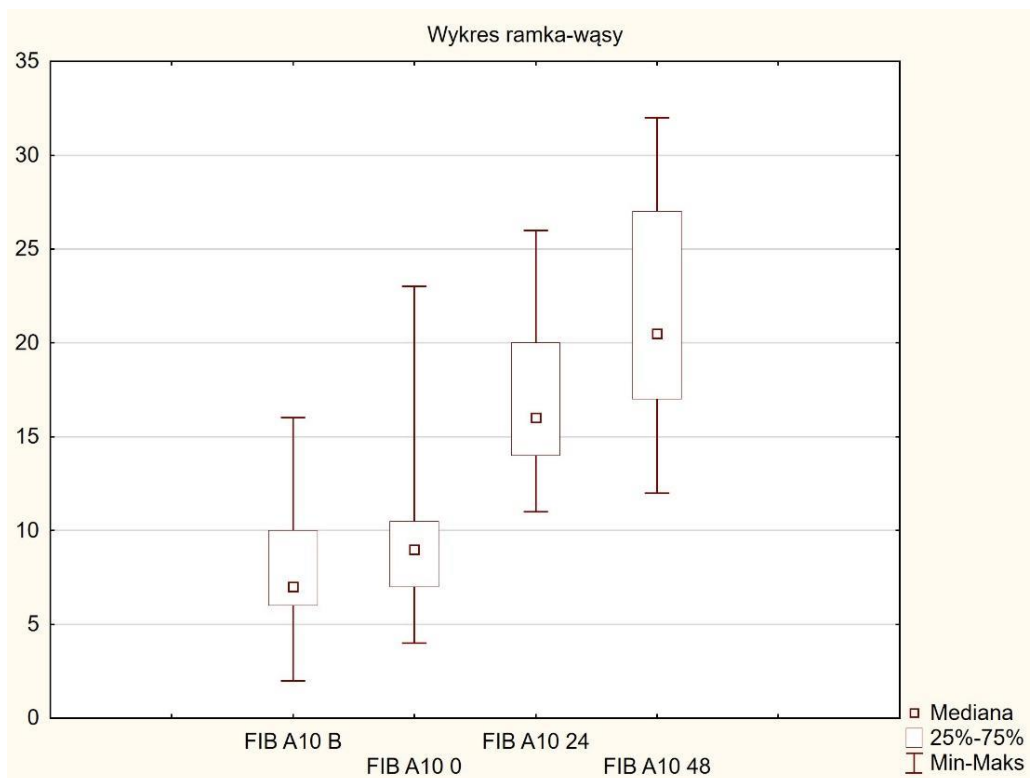
Zmienna	Przedoperacyjne min-max (śr/med)	Przy przyjęciu do OIT min-max (śr/med)	I doba pourazowa min-max (śr/med)	II doba pourazowa min-max (śr/med)
CT	46 - 307 (83.78 / 69)	45 - 104 (69.62 / 64.5)	48 - 91 (66.41 / 67)	45 - 101 (67.25 / 67)
A10	2 - 16 (7.59 / 7)	4 - 23 (9.6 / 9)	11 - 26 (17.25 / 16)	12 - 32 (2.5 / 20.5)
MCF	3 - 19 (8.67 / 8)	4 - 24 (10.7 / 10)	11 - 32 (19.15 / 19)	14 - 35 (24.11 / 22.5)
ML	0 - 28 (5.67 / 2)	0 - 30 (2.97 / 0)	0 - 11 (0.84 / 0)	0 - 9 (0.63 / 0)

Wykazano przeciętną korelację liniową pomiędzy pomiarem poziomu fibrynogenu, a amplitudą skrzepu po 10 minutach w teście FIBTEM ($R=0.37$, $p=0.02$) przy przyjęciu do Oddziału Intensywnej Terapii oraz silną korelację dla pomiarów wykonywanych w pierwszej i drugiej dobie pourazowej ($R=0,6$; $p=0,000001$ i $R= 0.87$, $p=0.000001$ odpowiednio). Nie wykazano korelacji między parametrem A10 FIBTEM oznaczanym przy przyjęciu na blok operacyjny i do OIT, a wartością uzyskaną przez pacjenta w skali ISS i RTS. Wykazano przeciętną korelację między wynikiem w skali TASH, a wartością A10 FIBTEM oznaczonym na bloku operacyjnym ($R= 0.37$, $p=0.02$).

Wykresy 9 i 10 przedstawiają zmianę parametrów w teście FIBTEM (CT i A10) stosowanych w trakcie podejmowania decyzji terapeutycznych, ujętych w algorytmie postępowania hemostatycznego.



Wykres 9 - Zmiana parametru CT FIBTEM w określonych przedziałach czasowych



Wykres 10 - Zmiana parametru A10 FIBTEM w określonych przedziałach czasowych

7.4 APTEM

W tabeli 27 przedstawiono zmianę parametrów ROTEM dla testu APTEM, w wyznaczonych przedziałach czasowych. Wykazano istotną statystycznie różnicę parametrów badania APTEM (CFT, A10, MCF i ML) między pomiarami wykonywanymi na bloku operacyjnym i przyjęciu do OIT, w stosunku do pomiarów wykonanych w pierwszej i drugiej dobie pourazowej ($p < 0.05$).

Tabela 27 - Parametry APTEM

Zmienna	Przedoperacyjne min-max (śr/med)	Przy przyjęciu do OIT min-max (śr/med)	I doba pourazowa min-max (śr/med)	II doba pourazowa min-max (śr/med)
CT	48 - 206 (86.72 / 79)	46 - 123 (75.92 / 73.5)	51 - 102 (73.2 / 74)	25 - 124 (76.3 / 77)
CFT	70 - 909 (178.67 / 152)	72 - 329 (141.7 / 136)	58 - 150 (105.71 / 103)	25 - 176 (95.19 / 86.5)
A10	17 - 51 (41,43 / 43)	27 - 61 (44,85 / 45)	41 - 65 (52,69 / 52)	39 - 74 (54,88 / 56)
MCF	27 - 67 (51.86 / 54)	39 - 68 (55.57 / 56)	49 - 71 (60.76 / 61)	48 - 80 (62.55 / 63)
ML	1 - 17 (7.38 / 7)	2 - 18 (7.45 / 7)	2 - 21 (10.74 / 12)	0 - 20 (10.52 / 11)

8. ZABURZENIA KRZEPNIĘCIA ZWIĄZANE Z OSTRĄ KOAGULOPATIA POURAZOWĄ W BADANIU TROMBOELASTOMETRYCZNYM

8.1 HIPERFIBRYNOLIZA

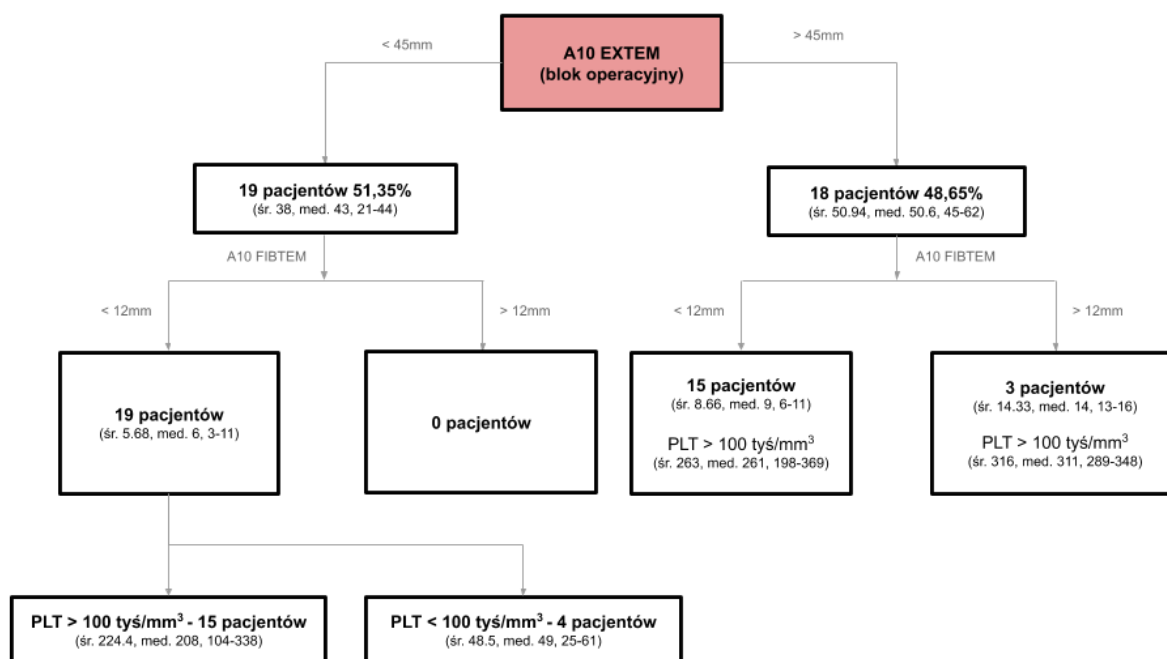
Na podstawie wdrożonego algorytmu postępowania hemostatycznego (A10 EXTEM < 45 mm i/lub CT FIBTEM > 600s) przy przyjęciu na blok operacyjny podejrzenie hiperfibrynolizy wysunięto u 19 pacjentów (51.35%). U wszystkich chorych kryterium rozpoznania było A10 EXTEM < 45 mm, nie odnotowano CT FIBTEM > 600s u żadnego z pacjentów. Średni A10 EXTEM w tej grupie wyniósł 38 (21 - 44, mediana 43), średni CT FIBTEM 103.58 (52 - 307, mediana 62.8). Średni A10 EXTEM pozostałych pacjentów wyniósł 50.94 (45 - 62, mediana 50.5), średni CT FIBTEM 62.89 (46 - 81, mediana 62.5). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie punktacji ISS, RTS, TASH, APACHE II i wskaźnika SI pomiędzy tymi grupami pacjentów. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w parametrach zaawansowania zaburzeń w perfuzji tkanek oznaczonych przy przyjęciu na blok operacyjny (BE, pH i poziom mleczanów) pomiędzy grupami. Spośród pacjentów, u których przy przyjęciu na bloku operacyjnym wysunięto podejrzenie hiperfibrynolizy zmarło 5 osób (vs 2 chorych, p= ns).

Przy przyjęciu do Oddziału Intensywnej Terapii podejrzenie hiperfibrynolizy, na podstawie A10 EXTEM < 45 mm wysunięto u 16 pacjentów (40%). U wszystkich chorych podejrzenie wysunięto na podstawie A10 EXTEM < 45 mm, nie odnotowano CT FIBTEM > 600s u żadnego z pacjentów. Średni A10 EXTEM w tej grupie wyniósł 39.37 (31 - 44, mediana 40.5), średni CT FIBTEM 73.31 (58 - 104, mediana 68). Średni A10 EXTEM pozostałych pacjentów wyniósł 51.45 (45 - 66, mediana 51), średni CT FIBTEM 67.16 (53 - 102, mediana 63.5).

W pierwszej i drugiej dobie pourazowej zaburzenia stabilności skrzepu (A10 EXTEM <45mm) wystąpiły u 2 pacjentów, powiązano je ze współistniejącą małopłytkowością, nie zaś możliwą hiperfibrynolizą.

8.2 ZABURZENIA STABILNOŚCI SKRZEPU

Zaburzenia stabilności skrzepu przy przyjęciu na blok operacyjny, na podstawie wdrożonego algorytmu postępowania hemostatycznego (A10 EXTEM < 45 mm) rozpoznano u 19 chorych (51.35%). U wszystkich chorych z A10 EXTEM <45 mm, na podstawie testu A10 FIBTEM stwierdzono hipofibrynogenię (3 - 11, średnia= 5.68, mediana= 6). 4 chorych z tej grupy przy przyjęciu na blok operacyjny w morfologii krwi obwodowej miało współistniejącą małopłytkowość <100 tys/mm³ (średnio 48.5 tys/mm³, 25 - 61 tys/mm³). U 17 pacjentów z zaburzeniami stabilności skrzepu stwierdzono w teście FIBTEM amplitudę skrzepu po 10 minutach (A10 FIBTEM) mniejszą niż 10 mm (3 - 9 mm), u dwóch chorych A10 FIBTEM wyniósł 10 i 11 mm (poziom PLT przy przyjęciu na blok operacyjny wyniósł 61 tys/mm³ i 125 tys/mm³, odpowiednio). Wśród pozostałych chorych z A10 EXTEM >45mm średni A10 FIBTEM wyniósł 9.61 (6 - 16, mediana= 9.5) (rysunek 6)



Rysunek 6 - Zaburzenia stabilności skrzepu przy przyjęciu na blok operacyjny

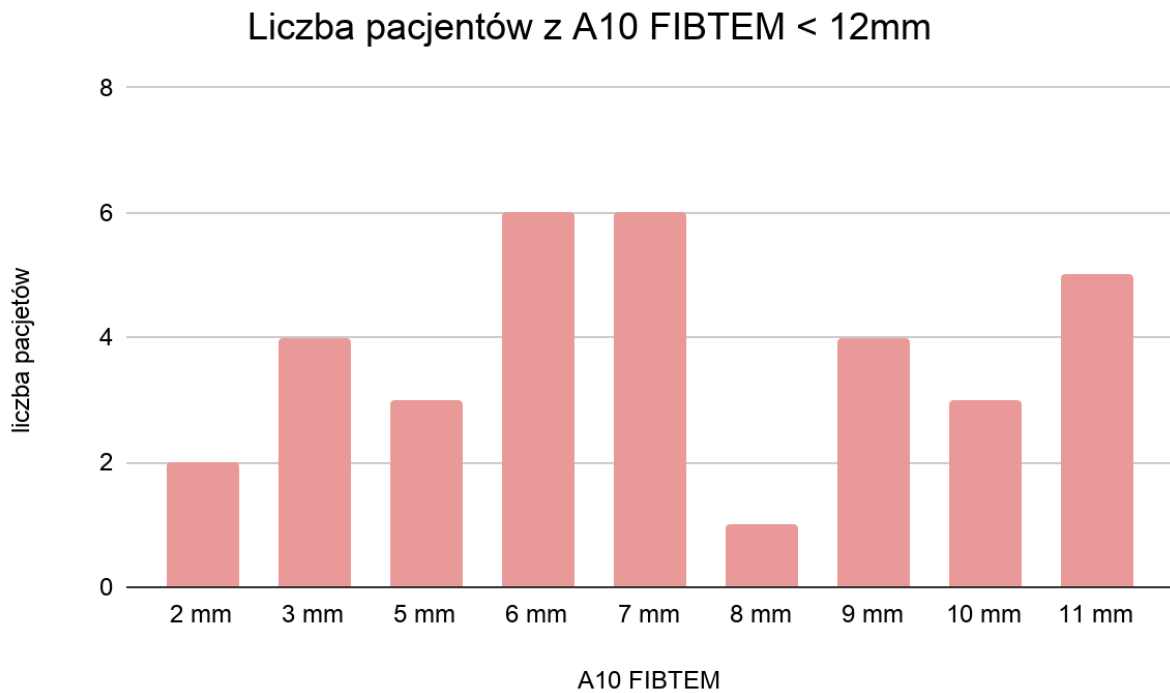
Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie punktacji ISS, RTS, TASH, APACHE II i wskaźnika SI pomiędzy tymi grupami pacjentów. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w parametrach zaawansowania zaburzeń w perfuzji tkanek oznaczonych przy przyjęciu na blok operacyjny (BE, pH i poziom mleczanów) pomiędzy grupami. Spośród pacjentów, u których rozpoznano zaburzenia stabilności skrzepu przy przyjęciu na blok operacyjny zmarło 5 osób (vs 2 chorych, p=ns).

Przy przyjęciu do OIT zaburzenia stabilności skrzepu, na podstawie A10 EXTEM < 45 mm stwierdzono u 16 pacjentów (40%). U 15 chorych z tej grupy na podstawie testu A10 FIBTEM stwierdzono hipofibrynogenię (4 - 11, średnia= 7.06, mediana= 7). U pozostałych chorych średni A10 FIBTEM wyniósł 11.08 (7 - 23, mediana 10). U 7 chorych w morfologii krwi obwodowej wykonanej przy przyjęciu do OIT stwierdzono poziom PLT < 100 tys / mm³ (28 - 91 tys/ mm³, średnio= 60.57, mediana= 62). Wszyscy ci chorzy prezentowali zaburzenia stabilności skrzepu pod postacią A10 EXTEM < 45 mm.

W pierwszej i drugiej dobie pourazowej u 2 pacjentów stwierdzono A10 EXTEM < 45 mm (43 i 44 mm, odpowiednio) przy współistniejącej małopłytkowości (poziom PLT krwi < 100 tys/mm³).

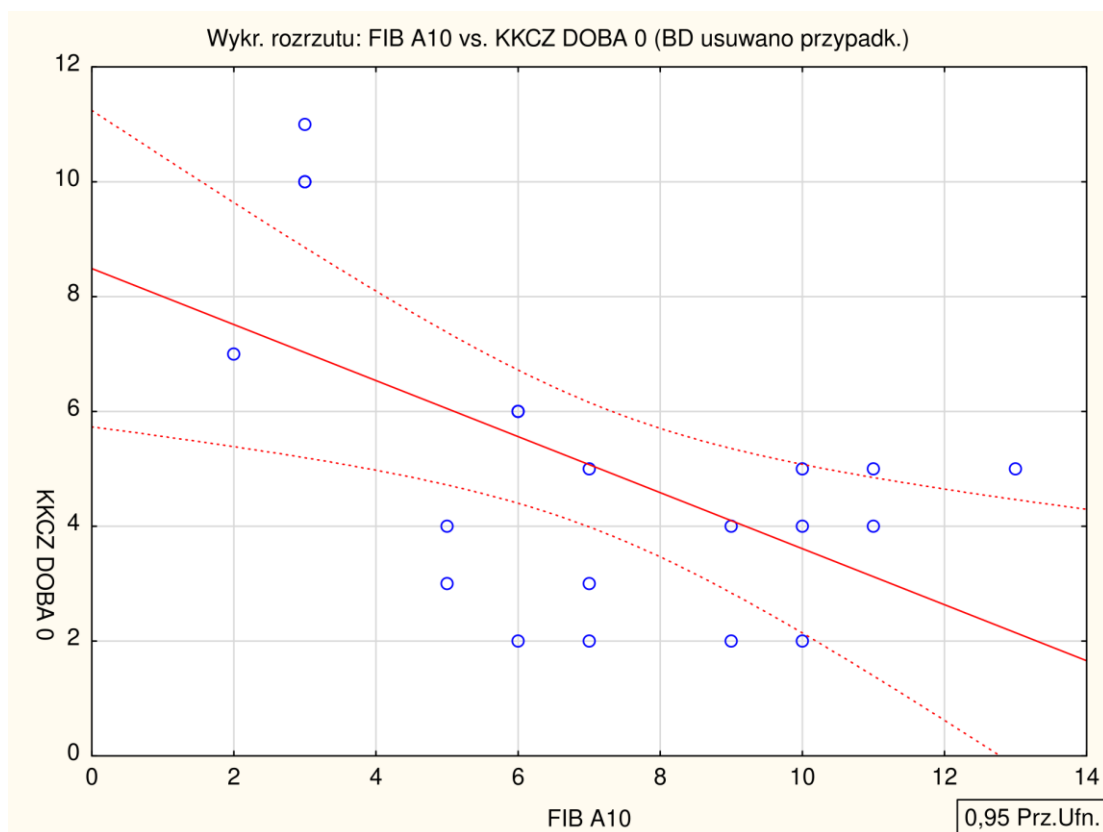
8.2.1 Hipofibrynogenemia

Średni A10 FIBTEM przy przyjęciu na blok operacyjny wyniósł 7.59 (2 - 16, mediana=7). U 34 (91.9%) pacjentów stwierdzono A10 FIBTEM < 12mm, z czego u 19 chorych rozpoznano funkcjonalne zaburzenia stabilności skrzepu (A10 EXTEM < 45 mm). Liczbę pacjentów z A10 FIBTEM < 12mm na bloku operacyjnym przedstawiono na wykresie 11.



Wykres 11 - Wartości A10 FIBTEM <12 mm dla liczby pacjentów

Nie wykazano korelacji między wartością A10 FIBTEM przy przyjęciu na blok operacyjny, a ilością przetoczonych jednostek KKCZ w zerowej dobie pourazowej ($R = -0.37$, $p = 0.058$, wykres 12).



Wykres 12 - Wykres ujemnej korelacji A10 FIBTEM na bloku operacyjnym vs ilość przetoczonych jednostek KKCZ w zerowej dobie pourazowej

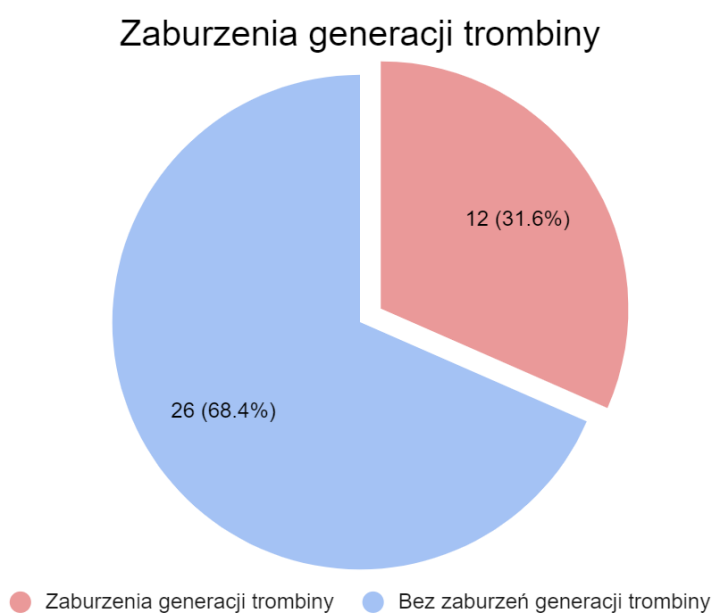
Przy przyjęciu na Oddział Intensywnej Terapii hipofibrynogenemię (A10 FIBTEM < 12mm) stwierdzono u 33 pacjentów, 82.5% (śr=8.12, mediana=8; 4 - 11). W tej grupie funkcjonalne zaburzenia skrzepu (A10 EXTEM < 45mm) stwierdzono u 15 osób. Średni A10 FIBTEM u pozostałych 7 pacjentów (17.5%) wyniósł 16.57 (mediana = 14; 12 - 23).

W I dobie hospitalizacji w OIT A10 FIBTEM < 12mm stwierdzono u 3 chorych, 7.5% (u wszystkich A10 FIBTEM wyniósł 11mm). W II dobie hospitalizacji w OIT nie stwierdzono A10 FIBTEM < 12mm u żadnego chorego.

8.3 ZABURZENIA GENERACJI TROMBINY

Zaburzenia generacji trombiny przy przyjęciu na blok operacyjny, na podstawie wdrożonego algorytmu postępowania hemostatycznego (CT EXTEM > 80 sek i/lub CT INTEM >240 sek) rozpoznano u 12 chorych (32.43%) (wykres 13).

Izolowane CT EXTEM > 80 sek stwierdzono u 6 pacjentów, CT INTEM > 240 sek u 3 chorych, a oba zaburzenia stwierdzono w 3 przypadkach. Średni CT EXTEM w grupie chorych z zaburzeniami generacji trombiny wyniósł 103.11 (83 - 145, mediana= 95), u pozostałych chorych natomiast średnio 66.6 (44 - 77, mediana= 68.5). Średni CT INTEM w grupie, w której stwierdzono zaburzenia generacji trombiny wyniósł 269.16 (252 - 289, mediana= 267). Wśród pozostałych średni CT INTEM wyniósł 171.58 (127 - 230, mediana= 166). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie punktacji ISS, RTS, TASH, APACHE II i wskaźnika SI pomiędzy tymi grupami pacjentów. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w parametrach zaawansowania zaburzeń w perfuzji tkanek oznaczonych przy przyjęciu na blok operacyjny (BE, pH i poziom mleczanów) pomiędzy grupami. Spośród pacjentów, u których rozpoznano zaburzenia generacji trombiny przy przyjęciu na blok operacyjny zmarło 4 osób (vs 3 chorych, p=ns).



Wykres 13 - Zaburzenia generacji trombiny przy przyjęciu na blok operacyjny

Przy przyjęciu do Oddziału Intensywnej Terapii zaburzenia generacji trombiny na podstawie badania tromboleastometrycznego rozpoznano u 12 pacjentów (30%). Izolowane CT EXTEM > 80 sek stwierdzono u 8 pacjentów, CT INTEM > 240 sek u 2 chorych, a oba zaburzenia stwierdzono w 2 przypadkach. Średni CT EXTEM w grupie chorych z zaburzeniami generacji trombiny wyniósł 91.5 (80 - 118, mediana= 87.5), u pozostałych chorych natomiast średnio 67.89 (50 - 78, mediana= 70). Średni CT INTEM w grupie, w której stwierdzono zaburzenia generacji trombiny wyniósł 270 (252 - 320, mediana=254). Wśród pozostałych średni CT INTEM wyniósł 176 (109 - 230, mediana= 172).

W I dobie hospitalizacji na OIT izolowane CT EXTEM > 80 sek stwierdzono u 10 pacjentów, 25%. Średni CT EXTEM wyniósł 89.1 (81 - 103, mediana= 88.5), u pozostałych chorych natomiast średnio 67.86 (56 - 79, mediana= 69). CT INTEM > 240 sek stwierdzono u 2 chorych, którzy otrzymywali wlew heparyny niefrakcjonowanej w dawce terapeutycznej. (CT INTEM 252 i 266). Wśród pozostałych średni CT INTEM wyniósł 175.35 (133 - 234, mediana= 171).

W II dobie hospitalizacji na OIT izolowane CT EXTEM > 80 sek stwierdzono u 11 pacjentów, 29,7%, ze średnim CT EXTEM 96.27 (83 - 112, mediana= 98). U pozostałych chorych natomiast średni CI EXTEM wyniósł 66.6 (39 - 79, mediana= 68). CT INTEM > 240 sek nie stwierdzono u żadnego pacjenta.

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Masywne krwawienie i koagulopatia są wiodącą, potencjalnie możliwą do uniknięcia, przyczyną zgonów wśród chorych z mnogimi obrażeniami ciała. Szybka identyfikacja pacjentów zagrożonych krwotokiem i postępowanie ukierunkowane na zapobieganie rozwojowi koagulopatii związanej z urazem (ATC), może przyczynić się do poprawy wyników leczenia. Dostępne narzędzia, patofizjologiczne i anatomiczne skale rokownicze oraz przesiewowe badania układu krzepnięcia, nie oddają jednak w pełni złożonych zaburzeń hemostazy towarzyszących rozległemu urazowi. Współczesne wytyczne leczenia krwotoków coraz szerzej rekomendują wczesne zastosowanie terapii ukierunkowanej na cel, a w związku z tym promują poszukiwanie nowych, skutecznych narzędzi diagnostycznych. Wykorzystanie rotacyjnej tromboelastometrii u pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała potencjalnie może pozwolić na szybszą i pełniejszą ocenę zaburzeń układu krzepnięcia niż za pomocą standardowych badań hemostazy. Schöchl i wsp. wykazali, że parametry ROTEM są lepszymi predyktorami wystąpienia krwotoku w porównaniu z klasycznymi badaniami układu krzepnięcia.³⁷ Pozwalają na wczesną identyfikację pacjentów zagrożonych masywnym krwawieniem i natychmiastowe wdrożenie adekwatnego leczenia. Terapia hemostatyczna oparta na wynikach tromboelastometrii spełnia kryteria terapii zorientowanej na cel i powinna przełożyć się na optymalizację leczenia krwią i produktami krwiopochodnymi. W ostatnich latach pojawiło się kilka ciekawych publikacji na temat zastosowania rotacyjnej tromboelastometrii u pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała. Ich ilość, zwłaszcza badań prospektywnych i randomizowanych, pozostaje jednak niewystarczająca do rozstrzygnięcia czy i jak użycie ROTEM może wpłynąć na diagnostykę i leczenie zaburzeń hemostazy u pacjentów urazowych.^{39,40} Obszerniejsza literatura na temat optymalizacji przetoczeń preparatów krwiopochodnych dotyczy głównie zastosowania rotacyjnej tromboelastometrii w kardiochirurgii i transplantologii.

W toku niniejszego badania poddano analizie zużycie krwi i produktów krwiopochodnych u pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała, u których wstępną resuscytację hemostatyczną prowadzono na podstawie parametrów rotacyjnej tromboelastometrii (grupa badana, prospektywna). W tej grupie oceniono również

częstość i rodzaj zaburzeń układu krzepnięcia zdiagnozowanych przy użyciu rotacyjnej tromboelastometrii. Uzyskane wyniki porównano z danymi pacjentów leczonych konwencjonalnie w oparciu o standardowe badania układu krzepnięcia (grupa kontrolna, retrospektywna). Aby zobiektywizować wyniki, obie grupy porównano w zakresie cech demograficznych, ciężkości odniesionych obrażeń oraz szacowanego ryzyka masywnego krwotoku.

1. PORÓWNANIE GRUP NA PODSTAWIE DANYCH DEMOGRAFICZNYCH ORAZ OCENY CIĘŻKOŚCI OBRAŻEŃ

Zgodnie z zaleceniami "The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition"²² w identyfikacji pacjentów zagrożonych masywnym krwawieniem należy oprócz parametrów patofizjologicznych brać pod uwagę również mechanizm urazu oraz ciężkość urazu szacowaną na podstawie prognostycznych skal urazowych. W obu przebadanych grupach najczęstszą przyczyną mnogich obrażeń ciała były urazy wysokoenergetyczne - wypadki komunikacyjne oraz upadki z wysokości. Wśród urazów wysokoenergetycznych niestabilne złamania miednicy są związane ze szczególnie wysokim ryzykiem masywnego krwotoku oraz zgonu. Mechanizm urazu oraz częstość występowania w obu grupach urazów okolic tzw wstrząsoporodnych (w tym niestabilnych złamań miednicy) była podobna.

W powszechnym użyciu jest wiele prognostycznych (anatomicznych i patofizjologicznych) skal urazowych, większość z nich nie została jednak wystarczająco zwalidowana. Wobec tego w toku badania posługiwano się kilkoma dobrze udokumentowanymi skalami urazowymi. Skala ISS została po raz pierwszy opisana w 1974 (Baker i wsp) jako pochodna Skróconej Skali Obrażeń (AIS). Pomimo pojawiania się nowych obiecujących modeli predykcyjnych (np Trauma Mortality Prediction Model), skala ISS nadal pozostaje standardem w anatomicznej ocenie ciężkości doznanych obrażeń w medycynie urazowej.⁴¹ Obok skali ISS również często znajduje zastosowanie skala oparta o pojedyncze pomiary parametrów fizjologicznych - Skorygowana Skala Urazu (RTS).⁶ Pomimo oczywistych niedostatków, skala RTS i jej składowa, skala GCS, z

uwagi na dobrą znajomość wśród personelu medycznego i łatwość kalkulacji, została włączona do tego badania jako metoda porównania ciężkości obrażeń obu grup. Obie analizowane grupy chorych uzyskały podobne wartości w skalach ISS oraz RTS. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w wieku i płci chorych z MOC pomiędzy grupami. Pacjenci z grupy kontrolnej uzyskali statystycznie niższe wartości w punktacji GCS przy przyjęciu do SOR. Autorka wiąże ten wynik z większą częstością ciężkich urazów czaszkowo- mózgowych w grupie kontrolnej, w stosunku do grupy badanej.

Obecnie klasyczny podział zaawansowania wstrząsu hipowolemicznego na podstawie czterostopniowej klasyfikacji ATLS (Advanced Trauma Life Support) jest poddawany w wątpliwość. Wydaje się być obarczony ryzykiem niedoszacowania głębokości zaburzeń, a co za tym idzie możliwością popełnienia błędu.⁴² Mutschler i wsp wykazali, że bardziej miarodajnym parametrem w ocenie zaawansowania wstrząsu hipowolemicznego w przebiegu MOC oraz ryzyka masywnej transfuzji może być niedobór zasad (BE). Podział pacjentów wg czterostopniowej klasyfikacji głębokości wstrząsu hipowolemicznego na podstawie BE dobrze korelował z: ciężkością doznanych obrażeń wg skali ISS i NISS, ryzykiem wystąpienia MOF, zgonu oraz zapotrzebowaniem na przetoczenia produktów krwiopochodnych i ryzykiem masywnej transfuzji.¹³ W przeciwieństwie do izolowanych pomiarów skurczowego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca, wskaźnik SI (iloraz częstości akcji serca i skurczowego ciśnienia tętniczego) jest również dobrym predyktorem zgonu i ryzyka wystąpienia zagrażającego życia krwotoku i masywnej transfuzji.^{10,43} Skala TASH bierze pod uwagę oprócz wymienionych powyżej parametrów (BE, SAP, HR), także płeć, poziom hemoglobiny i wystąpienie urazów okolic "wstrząsorodnych" (niestabilne złamania miednicy, otwarte/przemieszczone złamania kości udowej oraz podejrzenie wolnego płynu w jamie otrzewnej). Jest skalą dobrze zwalidowaną, wykazującą przy punkcie odcięcia 8.5 wysoką czułość (84.4%).⁴⁴ Szacowane ryzyko wystąpienia masywnej transfuzji w obu przebadanych grupach wg skali TASH, wskaźnika SI oraz parametry zaawansowania zaburzeń perfuzji tkankowej (BE, mleczany, pH krwi tętniczej przy przyjęciu na blok operacyjny) były podobne.

Powtarzane pomiary Hb i/lub Hct i klasycznych badań układu krzepnięcia (APTT, PT i poziom fibrynogenu) są rekomendowane przez "The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition" jako

laboratoryjne markery krwawienia oraz rozwijającej się koagulopatii.²² Wytyczne zwracają jednak uwagę, że początkowe prawidłowe wartości Hb i klasycznych parametrów układu krzepnięcia mogą maskować prawdziwe nasilenie krwawienia i opóźnić reakcję, a stosowane leczenie (płynoterapia, przetaczanie preparatów krwiopochodnych) ma ogromny wpływ na uzyskiwane wyniki. W toku niniejszego badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie: częstości rozpoznania koagulopatii (INR>1.5, APTT>1.5x norma), poziomu hemoglobiny i płytek krwi oraz wartości czasu protrombinowego i INR przy przyjęciu na blok operacyjny. W grupie kontrolnej czas częściowej tromboplastyny po aktywacji oznaczony przy przyjęciu na blok operacyjny był istotnie statystycznie dłuższy, w stosunku do grupy badanej. W grupie badanej istotnie częściej wśród mnogich obrażeń ciała współwystępowały ciężkie urazy czaszkowo mózgowo, które potencjalnie mogą być związane z rozwojem koagulopatii. Jest to proces zależny od uwolnienia dużych ilości mózgowego czynnika tkankowego, nie musi być poprzedzony masywnym krwawieniem, ale jest związany ze zwiększonym ryzykiem zgonu.⁴⁵

2. PARAMETRY ROTEM JAKO WCZESNE PREDYKTORY MASYWNEGO KRWOTOKU

Masywny krwotok, a w konsekwencji również masywna transfuzja, są związane ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością.⁴⁶ Większość chorych urazowych nie wymaga przetaczania preparatów krwiopochodnych, ale najciężej ranni są szczególnie narażeni na śmierć w przebiegu wstrząsu krwotocznego. Jak najszybsza identyfikacja chorych zagrożonych masywnym krwotokiem i przerwanie krwawienia powinno być więc priorytetem w trakcie leczenia chorego z MOC. Dlatego szczególnym zainteresowaniem cieszy się poszukiwanie skutecznych narzędzi diagnostycznych - skal i wskaźników rokowniczych (TASH, SI) oraz parametrów laboratoryjnych (BE, APTT i PT i innych), które to umożliwią.

Wydłużenie czasu protrombinowego jest równoważne z laboratoryjną definicją ostrej koagulopatii pourazowej⁴⁷, a PT koreluje z zaawansowaniem wstrząsu

krwotocznego w przebiegu masywnego urazu. Peltan i wsp w wielośrodkowym badaniu wykazali, że $INR > 1.5$ przy przyjęciu do szpitala korelował z ryzykiem zgonu, zgonu w przebiegu wstrząsu krwotocznego oraz MOF. Przy wartości $INR > 1.2$ nie wykazano jednak tych współzależności.³³ Należy pamiętać, że wartości APTT i PT we wczesnej fazie wstrząsu krwotocznego mogą pozostawać w granicach normy.³⁶ Dodatkowo czas od pobrania badania do uzyskania wyniku może wynieść od 45 do nawet 90 minut.⁴⁸ Tak długi czas oczekiwania na wynik standardowych badań hemostazy sprawia, że ich przydatność w leczeniu wstrząsu krwotocznego oraz ich wartość prognostyczna jest obecnie poddawana w wątpliwość.

Badanie ROTEM może być wykonane przyłożkowo, a parametry A5 i A10 są uzyskiwane po 5 - 10 minutach trwania testu (odpowiednio). Czas od pobrania krwi do uzyskania wstępnych wyników jest więc znacząco krótszy niż standardowych badań układu krzepnięcia.⁴⁹ Zgodnie z dostępnym piśmiennictwem parametry ROTEM określające stabilność skrzepu (A5 i A10 EXTEM³⁶ oraz A5, A10 i MCF FIBTEM³⁷) mogą być wczesnym predyktorem masywnej transfuzji. Schöchl i wsp wykazali w swoim badaniu, że 84% pacjentów z A10 FIBTEM < 4 mm otrzymało w trakcie zerowej doby pourazowej masywną transfuzję, a żaden z pacjentów z A10 FIBTEM > 12 mm przy przyjęciu do szpitala jej nie wymagał.³⁷ W przebadanej przez autorkę grupie chorych A10 FIBTEM < 4 mm przy przyjęciu na blok operacyjny prezentowało 6 chorych, z czego masywną transfuzję otrzymało 3 pacjentów (50%). Jednocześnie w grupie badanej wynik $INR > 1.5$ przy przyjęciu na blok operacyjny uzyskało 8 chorych, z czego masywnej transfuzji doznało 2 spośród nich (25%). Szybkość wykonania badania tromboelastometrycznego oraz potencjalna zdolność do wczesnej identyfikacji pacjentów zagrożonych masywnym krwawieniem powodują, że globalne testy hemostazy mają przewagę diagnostyczną nad klasycznymi badaniami hemostazy. Davenport i wsp wykazali, że swoistość testu dla rozpoznania ryzyka masywnej transfuzji przy A5 EXTEM < 35 mm wynosiła 71%, podczas gdy dla $INR > 1.2$ 43%.³⁶ Podobne wyniki uzyskali Cohen i wsp.⁵⁰ oraz Hagemo i wsp.⁵¹ Ponadto, zmniejszona maksymalna amplituda skrzepu w FIBTEM poniżej 7mm wydaje się być silnie skorelowana z koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.⁵² Autorka nie wykazała jednak istotnej statystycznie korelacji między A10 FIBTEM oznaczonym przy przyjęciu na blok operacyjny, a liczbą przetoczonych jednostek KKCZ w zerowej dobie pourazowej.

W wyniku zaimplementowania algorytmu postępowania hemostatycznego opartego na wynikach rotacyjnej tromboelastometrii osiągnięto natomiast istotne statystycznie zmniejszenie liczby masywnych transfuzji w zerowej dobie pourazowej. W toku badania wykazano jedynie słabą korelację między przewidywaną masywną transfuzją w skali TASH, a A10 FIBTEM. Jednak szacowana na podstawie skali TASH uśredniona częstość masywnych transfuzji w grupie badanej wyniosła 14%, podczas gdy rzeczywista częstość wyniosła 7.5%. Uzyskany wynik jest zbliżony z wynikami badania Nardi i wsp (MT 2011 = 33 vs MT 2013 = 16).⁵³ Stein i wsp również uzyskali istotne statystycznie zmniejszenie częstości masywnych transfuzji po wdrożeniu algorytmu postępowania hemostatycznego opartego na wynikach tromboelastometrii (3.7% vs przewidywane w skali TASH 7.5%).⁵⁴ Podobne wyniki uzyskali również Gonzales i wsp porównując efekt zastosowania tromboelastografii (TEG) we wczesnej resuscytacji hemostatycznej u pacjentów z MOC, z grupą leczoną w oparciu o klasyczne badania hemostazy.⁵⁵ W trakcie badania nie uzyskano statystycznie istotnej zmiany ilości przetoczonych preparatów krwi i jej pochodnych u pacjentów z MT. Zwraca jednak uwagę, że w grupie badanej w zerowej dobie pourazowej tylko u jednego pacjenta z MT zastosowano PCC, a rekombinowanego czynnika VIIa nie stosowano wcale.

3. ZMIANA PARADYGMATU LECZENIA ZABURZEŃ HEMOSTAZY U PACJENTÓW Z MNOGIMI OBRAŻENIAMI CIAŁA

Wśród rekomendowanych strategii postępowania we wczesnej fazie krwawienia w przebiegu urazu znajduje się empiryczna podaż preparatów krwi w stosunku co najmniej 2:1:1 (KKCZ:FFP:KKP) lub strategia oparta o wczesną podaż koncentratu fibrynogenu wraz z przetoczeniem KKCZ. Jednocześnie wytyczne zalecają aby, tak szybko jak to możliwe, kontynuować resuscytację hemostatyczną opierając się na wynikach klasycznych badań układu krzepnięcia i/lub globalnych testach hemostazy (TEG/ROTEM).²²

W wyniku zastosowania u pacjentów urazowych terapii hemostatycznej ukierunkowanej na cel opartej na wynikach testów wiskoelastometrycznych, Nardi i wsp

oraz Stein i wsp (ROTEM), a także Gonzales i wsp (TEG) oprócz ograniczenia przypadków MT, zmniejszyli również ogólną ekspozycję pacjentów na allogeniczne preparaty krwiopochodne.⁵³⁻⁵⁵ Podobne wyniki uzyskali również Görlinger i wsp podczas retrospektywnej analizy przetoczeń w chirurgii urazowej, brzusznej, transplantacyjnej oraz kardiochirurgii w swoim ośrodku. Po wdrożeniu terapii opartej na wynikach ROTEM częstość masywnych transfuzji spadła o ponad połowę, zapotrzebowanie na przetoczenia FFP o około 90%, a zapotrzebowanie na przetoczenia krwinek czerwonych i płytek krwi o 8–62% i odpowiednio 21–72%.⁵⁶ Nardi i wsp. w prospektywnym badaniu z grupą kontrolną (retrospektywną), uzyskali zmniejszenie zużycia KKCZ, FFP oraz KKP.⁵³ Podobne wyniki uzyskali również Stein i wsp.⁵⁴ W opublikowanym w październiku 2020 roku badaniu Campbella i wsp., w wyniku zastosowania ROTEM we wczesnej resuscytacji hemostaticznej pacjentów urazowych statystycznie istotnie zmniejszono ilość przetoczonego FFP, jednak nie wykazano wpływu na ilość przetaczanego KKCZ.⁵⁷ W trakcie przytoczonych badań brano pod uwagę jedynie sumę przetoczeń w ciągu pierwszych 24 godzin po urazie. W żadnej z dostępnych autorce prac nie analizowano przetoczeń preparatów krwiopochodnych w trakcie hospitalizacji pacjentów w OIT również po upływie pierwszych 24 godzin po urazie. W toku tego badania uzyskano statystycznie istotne zmniejszenie ilości przetoczonego KKCZ w badanych przedziałach czasowych - na bloku operacyjnym ($p < 0.05$), w trakcie pierwszej doby hospitalizacji w OIT ($p < 0.05$), w trakcie drugiej doby hospitalizacji w OIT (ns) oraz sumarycznie w OIT ($p < 0.05$). Poziom hemoglobiny oraz płytek krwi był podobny pomiędzy obiema grupami we wszystkich badanych przedziałach czasowych. W przeciwieństwie do badań Nardi, Stein, Gonzales czy Gorlinger, nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w ilości przetoczonego FFP oraz KKP w badanych przedziałach czasowych. Zwraca jednak uwagę, że w grupie badanej liczba pacjentów, którzy otrzymali FFP była istotnie mniejsza w każdym badanym przedziale czasowym.

Dotychczasowe badania sugerowały, że wyższy wskaźnik przetoczeń KKCZ:FFP (1:1) jest związany z szybszym osiągnięciem prawidłowej hemostazy i zmniejszeniem ryzyka zgonu w przebiegu wstrząsu krwotocznego.²⁸ Przeciwnicy tej strategii zauważają jednak, że przetoczenia FFP stwarzają niebezpieczeństwo wystąpienia niepożądanych reakcji (reakcji alergicznych, TRALI, TACO, ARDS)⁵⁸, zwiększają ryzyko rozwoju niewydolności wielonarządowej⁵⁹ oraz wymagają czasu na oznaczenie grupy krwi chorego, a następnie rozmrożenie preparatu. Dodatkowo podważana jest zdolność

świeżo mrożonego osocza w standardowo stosowanych dawkach do korekty zaburzeń hemostazy, zwłaszcza hipofibrynogenemii, w przebiegu ostrej koagulopatii pourazowej.²⁹ W wyniku przetoczenia dużych objętości osocza dochodzi do hemodilucji erytrocytów i płytek krwi, co może niekorzystnie wpłynąć na hemostazę.⁶⁰ Prospektywne, randomizowane badanie RETIC, którego celem było porównanie obu strategii resuscytacji hemostatycznej, przerwano przedwcześnie z uwagi na potencjalną szkodliwość dla pacjentów z grupy otrzymującej FFP. Częstość masywnych transfuzji w tej grupie była istotnie większa niż w grupie, w której zaburzenia stabilności skrzepu stwierdzone w badaniu tromboelastometrycznym korygowano koncentratem fibrynogenu.³⁰

4. HIPOFIBRYNOGENEMIA I ZABURZENIA POLIMERYZACJI FIBRYNY

Hemostaza pozostaje krytycznie zależna od fibrynogenu jako podstawowego, wraz z płytkami krwi, składnika skrzepu. Schlimp i wsp. wykazali, że u 73% pacjentów z poziomem Hb <10 g/l oraz u 63% z BE <- 6 przy przyjęciu do szpitala, poziom fibrynogenu był <1,5 g/l.²⁶ Rourke i wsp. wykazali, że hipotensja i ISS>25 również były związane z obniżonym poziomem fibrynogenu.⁶¹ Schöchl i wsp. stwierdzili hipofibrynogemię przy przyjęciu do szpitala (<1,5 g/l) u około 50% pacjentów, a jej stwierdzenie powiązane z wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną wśród pacjentów z MOC.³⁷ Te obserwacje są zgodne z wynikami uzyskanymi w toku niniejszego badania. W grupie badanej obniżoną stabilność skrzepu (A10 EXTEM <45mm) wynikającą z funkcjonalnej hipofibrynogenemii (A10 FIBTEM <12mm) stwierdzono u 51% pacjentów. Jednakże, u ponad 90% pacjentów wykazano A10 FIBTEM <12mm przy przyjęciu na blok operacyjny, przy czym żaden chory włączony do badania nie uzyskał w skali ISS mniej niż 27 punktów. Nie wykazano jednak korelacji między uzyskaną przez pacjenta punktacją w skalach ISS, SI oraz poziomem BE przy przyjęciu na blok operacyjny, a A10 FIBTEM. Laboratoryjny poziom fibrynogenu, a A10 FIBTEM przy przyjęciu do Oddziału Intensywnej Terapii wykazywał przeciętną korelację, a następnie silną dla pomiarów wykonywanych w pierwszej i drugiej dobie pourazowej. Należy jednak pamiętać, że test FIBTEM nie jest prostym odpowiednikiem badania stężenia fibrynogenu we krwi chorego. Określa raczej stopień funkcjonalnej hipofibrynogenemii, zależny również od

zdolności fibryny do polimeryzacji.³² Baksaas-Aasen i wsp określili czułość A10 FIBTEM w wykrywaniu hipofibrynogenemii na ok 70%.⁶²

W kilku badaniach zastosowanie substytucji fibrynogenu pod kontrolą testów wiskoelastometrycznych zmniejszyło ekspozycję na allogeniczne produkty krwiopochodne^{53-55,57}, a niektóre wykazały nawet zmniejszenie spodziewanej śmiertelności.⁶³ Wydaje się, że zastosowanie zindywidualizowanych strategii opartych na wczesnej podaży koncentratów czynników krzepnięcia, zwłaszcza wczesna korekta funkcjonalnej hipofibrynogenemii, pod kontrolą stężenia fibrynogenu i/lub globalnych testów hemostazy może przynieść korzyść w grupie pacjentów z MOC.^{56,64} Należy jednak pamiętać, że oba testy potencjalnie mogą przekłamywać uzyskane wyniki. Najczęściej stosowana do pomiaru stężenia fibrynogenu metoda Claussa może w obecności sztucznych koloidów zawyżać uzyskiwane wyniki.⁶⁵ Na pomiar stężenia fibrynogenu oraz polimeryzacji fibryny w badaniu tromboelastometrycznym (A10 i MCF FIBTEM) mogą mieć z kolei wpływ niskie wartości Hct (hemodilucja) oraz niedobór czynnika XIII.^{66,67}

Nabyty niedobór czynnika krzepnięcia XIII („czynnik stabilizujący fibrynę”, który w obecności jonów wapnia tworzy wiązania - sieć między cząsteczkami fibryny), powoduje zaburzenia polimeryzacji fibryny i jest stwierdzany w przebiegu poważnego urazu i ostrej koagulopatii pourazowej.⁶⁸ Udowodniono z kolei, że prawidłowe usieciowanie i stabilizacja fibryny może zapobiegać nadmiernej fibrynolizie.⁶⁹ Koncentrat czynnika XIII nie jest jak dotąd zarejestrowany w Polsce, a oznaczenie poziomu tego białka nie jest powszechnie dostępne. Stosując strategie oparte na wczesnej podaży jedynie koncentratów czynników krzepnięcia, nie substytuujemy ewentualnych niedoborów czynnika XIII. Stein i wsp wykazali znamienne zwiększone zużycie koncentratu czynnika XIII w grupie, w której leczenie hemostatyczne prowadzono w oparciu o parametry ROTEM.⁵⁴ W przeciwieństwie do badań przeprowadzonych przez Nardi, Stein lub Gonzales⁵³⁻⁵⁵, w trakcie tego badania w celu korekty stwierdzonych w ROTEM zaburzeń stabilności skrzepu związanych z funkcjonalną hipofibrynogenemią, przy współistnieniu istotnego krwawienia, obok koncentratu fibrynogenu stosowano również przetoczenia krioprecypitatu. W przeciwieństwie do wyników Campbell i wsp.⁵⁷ dawka krioprecypitatu nie różniła się istotnie pomiędzy grupami na bloku operacyjnym, natomiast w trakcie hospitalizacji w

OIT krioprecypitat stosowano jedynie w grupie badanej. Krioprecypitat jako stężony preparat białek osocza w objętości około 20–30 ml zawiera: 0,15–0,30 g fibrynogenu, 70–150 jednostek czynnika VIII, 100–150 jednostek czynnika von Willebranda, oraz co szczególnie warte podkreślenia, 30–90 jednostek czynnika XIII. Dawka przetoczonego koncentratu fibrynogenu, podobnie jak u Stein i wsp.⁵⁴, była podobna między badanymi grupami, we wszystkich analizowanych przedziałach czasowych. Decyzja o przetoczeniu w przypadku obu preparatów, koncentratu fibrynogenu i krioprecypitatu, była podejmowana natychmiast po uzyskaniu wyników rotacyjnej tromboelastometrii świadczących o zaburzeniach stabilności skrzepu wynikających z funkcjonalnej hipofibrynogemii. Laboratoryjny poziom fibrynogenu był istotnie wyższy w grupie badanej przy przyjęciu do Oddziału Intensywnej Terapii, w pierwszej i drugiej dobie hospitalizacji w OIT był jednak podobny. W badaniach eksperymentalnych nie wykazano wpływu substytucji fibrynogenu na jego późniejszą endogenną syntezę.⁷⁰

Prat i wsp udowodnili, że po wprowadzeniu ROTEM do diagnostyki pacjentów urazowych odnotowano zwiększenie ilości przetoczonych KKP i krioprecypitatu, sugerując jednocześnie, że empiryczna strategia bez globalnych testów hemostazy może skutkować niedoszacowaniem zapotrzebowania na płytki krwi i fibrynogen.⁷¹ W prospektywnym, randomizowanym badaniu Curry i wsp. (CRYOSTAT II) ocenili zastosowanie krioprecypitatu jako ekwiwalentu koncentratu fibrynogenu. W grupie badanej, standardową empiryczną podaż preparatów krwiopochodnych rozszerzono o wczesną podaż (do 90 minut od przyjęcia do szpitala) 200 - 400 ml krioprecypitatu (tj około 2 - 4g fibrynogenu). U wszystkich poddanych interwencji chorych wykazano zwiększenie stabilności skrzepu w badaniu tromboelastometrycznym, a poziom fibrynogenu utrzymywał się powyżej 1,8 g/l.⁷² W retrospektywnym badaniu MATTERs II sugerowano, że wczesna podaż krioprecypitatu wraz z kwasem traneksamowym może przyczynić się do zwiększenia szans na przeżycie u pacjentów urazowych.⁷³ Jak dotąd jednak, ilość przeprowadzonych badań klinicznych jest niewystarczająca, aby stwierdzić czy w celu korekty hipofibrynogemii krioprecypitat i koncentrat fibrynogenu wykazują podobną skuteczność i mogą być stosowane zamiennie. Pozostaje również kwestią otwartą, czy wczesna podaż krioprecypitatu nie przynosi chorym dodatkowej korzyści pod postacią substytucji, obok fibrynogenu, czynnika XIII.⁷⁴

4.1 FIBRYNOLIZA

Hipofibrynogenemia, zaburzenia polimeryzacji fibryny oraz hiperfibrynoliza wydają się być charakterystyczne dla ostrej koagulopatii pourazowej.⁷⁵ W randomizowanym wieloośrodkowym badaniu CRASH - 2 (The Clinical Randomisation of Antifibrinolytic therapy in Significant Haemorrhage) udowodniono zmniejszenie śmiertelności oraz zapotrzebowania na preparaty krwiopochodne u pacjentów z masywnym krwawieniem po zastosowaniu kwasu traneksamowego w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo.⁷⁶ Hiperfibrynoliza związana z masywnym uszkodzeniem tkanek jest niezależnym predyktorem zgonu oraz masywnej transfuzji, a częstość jej występowania w przebiegu mnogich obrażeń ciała jest szacowana na 2 do nawet 30%, zależnie od badania.⁷⁷ Chapman i wsp wykazali jednak, że nie tylko hiperfibrynoliza (Li 30 >3%) ale również hipofibrynoliza (fibrinolysis shutdown; Li 30 - 0%) jest związana ze zwiększoną śmiertelnością wśród pacjentów z MOC.^{23,38,78} Moore i wsp. największe ryzyko masywnej transfuzji oraz zgonu wykazali wśród chorych urazowych z hiperfibrynolizą. Jednakże całkowite zatrzymanie fibrynolizy było zjawiskiem dużo częstszym niż hiperfibrynoliza, związanym ze zwiększonym ryzykiem rozwoju niewydolności wielonarządowej, a w konsekwencji także zgonu.⁷⁹ Pojawiają się sugestie, że nieadekwatna, nadmierna podaż kwasu traneksamowego może narażać chorych z MOC na zatrzymanie fizjologicznej fibrynolizy i dlatego powinna być prowadzona w oparciu o globalne testy hemostazy.⁸⁰ Jednak w przypadku aktywnie, masywnie krwawiących chorych z mnogimi obrażeniami ciała oczekiwanie na parametry ROTEM przeznaczone do monitorowania zachodzącej fibrynolizy (Li 30, Li 60 czy ML) jest zbyt długie. W dostępnej literaturze pojawiają się również sugestie, że parametry lizy skrzepu oraz dedykowany dla monitorowania hiperfibrynolizy tor diagnostyczny APTEM, nie pozwalają na wystarczająco czułą identyfikację hiperfibrynolizy w przebiegu MOC. Dirkmann i wsp określili, że zaburzenia stabilności skrzepu (A5 EXTEM <35mm i/lub A10 EXTEM <45mm) wykrywają ponad 90% chorych z istotną klinicznie hiperfibrynolizą i z powodzeniem mogą być stosowane do szybkiej identyfikacji tych pacjentów.⁸¹ Wśród publikowanych algorytmów postępowania hemostatycznego opartych na rotacyjnej tromboelastometrii, A10 EXTEM i/lub CT FIBTEM są powszechnie stosowanymi parametrami świadczącymi o prawdopodobnej hiperfibrynolizie. Autorka wykazała zaburzenia stabilności skrzepu pod postacią zmniejszenia amplitudy A10

EXTEM <45 mm przy przyjęciu na blok operacyjny u 19 chorych. Wszyscy ci chorzy otrzymali kwas traneksamowy, bez oczekiwania na parametry dedykowane tylko dla monitorowania fibrynolizy.

4.2 ZABURZENIA GENERACJI TROMBINY

W początkowej fazie rozwoju ostrej koagulopatii pourazowej dominującym zaburzeniem hemostazy jest funkcjonalna hipofibrynogenemia, a wytwarzanie trombiny jest zwykle zachowane. Wydłużenie czasu krzepnięcia CT EXTEM jest związane z niedoborem (utrata lub zużyciem) czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K lub wpływem antykoagulantów (antagoniści witaminy K i bezpośrednie inhibitory trombiny). Czas krzepnięcia CT INTEM jest z kolei zależny od niedoborów czynników toru wewnątrzpochodnego oraz endo lub egzogennej heparynizacji krwi. Wydłużenie czasu CT EXTEM > 80 s występuje zwykle, gdy aktywność czynników krzepnięcia jest mniejsza niż 30%. Na wydłużenie czasu krzepnięcia CT EXTEM może mieć również wpływ ostra hipofibrynogenemia. Dostępna literatura sugeruje, aby przed zastosowaniem PCC, w pierwszej kolejności wyrównać niedobory fibrynogenu.^{56,82} W przypadku kompleksu czynników zespołu protrombiny bowiem, podaż dawek przekraczających zapotrzebowanie może być związana z następowym nadmiernym potencjałem trombiny do aktywacji i potencjalnie może prowadzić do późniejszych powikłań zakrzepowych.⁸³ W badaniu tromboelastometrycznym zaburzenia generacji trombiny przy przyjęciu na blok operacyjny stwierdzono u ponad 30% pacjentów, z czego izolowane wydłużenie CT INTEM >240 s jedynie u 3 pacjentów. Spośród 9 chorych z CT EXTEM > 80s, u 8 stwierdzono współistniejącą hipofibrynogenemię (A10 FIBTEM <12 mm; 2 - 6mm). Jest to obserwacja zgodna z przytoczoną literaturą. Zwraca uwagę, że w grupie badanej u żadnego pacjenta nie zastosowano PCC na bloku operacyjnym, a jedynie u jednego chorego w trakcie pierwszej doby hospitalizacji w OIT (w grupie kontrolnej natomiast u 3 i 5 pacjentów, odpowiednio). W trakcie badania Stein i wsp.⁵⁴ nie wykazali statystycznie istotnej różnicy w podaży PCC pomiędzy grupami oraz, podobnie jak autorka, nie odnotowali konieczności ratunkowej podaży rekombinowanego aktywnego czynnika VII w grupie badanej. Campbell i wsp z kolei odnotowali zmniejszenie zużycia PCC po wdrożeniu resuscytacji hemostatycznej opartej

na ROTEM.⁵⁷ Z uwagi na zwiększone ryzyko późniejszych powikłań zakrzepowo zatorowych, użycie rekombinowanego aktywnego czynnika VII powinno być zarezerwowane jako postępowanie ratunkowe, gdy krwawienie nie odpowiada na konwencjonalne leczenie. Zastosowanie algorytmów postępowania hemostatycznego opartych na globalnych testach hemostazy wydaje się jednak zmniejszać lub nawet eliminować konieczność ratunkowego zastosowania rFVIIa.^{54,63} W trakcie badania czas protrombinowy i wskaźnik INR były podobne w badanych przedziałach czasowych. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji był istotnie dłuższy w grupie kontrolnej przy przyjęciu do OIT oraz w pierwszej dobie hospitalizacji. APTT w drugiej dobie hospitalizacji w OIT nie wykazywał istotnych różnic między grupami.

5. OCENA WPŁYWU ZASTOSOWANIA POSTĘPOWANIA HEMOSTATYCZNEGO OPARTEGO NA PARAMETRACH ROTACYJNEJ TROMBOELASTOMETRII NA WYNIK LECZENIA CHORYCH Z MOC

W przytoczonych dotąd badaniach zastosowanie algorytmu postępowania hemostatycznego opartego na parametrach rotacyjnej tromboelastometrii u pacjentów urazowych skutkowało ograniczeniem narażenia na allogeniczne preparaty krwiopochodne. Przegląd Cochrane z 2016 dotyczący zastosowania globalnych testów hemostazy u pacjentów z krwotokiem, oprócz ograniczenia przetoczeń produktów krwiopochodnych, sugeruje również korzyść w postaci zmniejszenia śmiertelności oraz częstości wystąpienia ostrej niewydolności nerek wymagającej terapii nerkozastępczej.⁸⁴ W podobnej metaanalizie Fahrenhorff i wsp nie potwierdzili jednak wpływu VEM na śmiertelność wewnątrzszpitalną.⁸⁵ Obie metaanalizy, oprócz populacji chorych urazowych, brały jednak pod uwagę również badania z zakresu kardio i torakochirurgii oraz ciężkie oparzenia ciała. Metaanaliza dotycząca zastosowania globalnych testów hemostazy tylko w populacji chorych z mnogimi obrażeniami ciała przeprowadzona przez da Luz i wsp wykazała ich przydatność we wczesnej diagnostyce ostrej koagulopatii pourazowej oraz w przewidywaniu masywnej transfuzji i ryzyka zgonu. Jednak ostatecznie, ich pozytywny wpływ na śmiertelność i ogólny wynik leczenia pacjentów urazowych określono jako niepewny, wobec braku wieloośrodkowych badań z randomizacją.⁸⁶

Rourke i wsp w grupie chorych, w której zaburzenia hemostazy leczono za pomocą koncentratów czynników krzepnięcia zgodnie ze wskazaniami ROTEM uzyskali zmniejszenie przewidywanej za pomocą skali TRISS śmiertelności oraz częstości wystąpienia niewydolności wielonarządowej.⁶³ Podobne wyniki uzyskał również Stein i wsp oraz Nardi i wsp.^{53,54} Podobnie jak Campbell i wsp⁵⁷, autorka nie uzyskała w toku badania zmniejszenia śmiertelności wewnątrzszpitalnej. Nie wykazano zmniejszenia częstości ostrej niewydolności nerek wymagającej terapii nerkozastępczej, a czas stosowania leków wazopresyjnych w Oddziale Intensywnej Terapii był podobny w obu grupach. Nie wykazano również istotnej statystycznie różnicy w punktacji APACHE II pomiędzy analizowanymi grupami. Chociaż skala APACHE II nie jest klasycznym systemem oceny pacjenta urazowego w medycynie ratunkowej, użyto jej jako skali porównawczej zaawansowania niewydolności wielonarządowej u pacjentów hospitalizowanych z powodu MOC w Oddziale Intensywnej Terapii. Jest szeroko stosowaną, dobrze zwalidowaną skalą rokowniczą, a Dossett i wsp⁸ w prospektywnym jednoośrodkowym badaniu, wykazali że wynik w skali APACHE II może być lepszym predyktorem zgonu u pacjentów z MOC niż wynik w skali ISS.

Metaanaliza Vincenta i wsp. wskazuje, że przedłużająca się hiperlaktatemia po masywnym urazie jest związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju niewydolności wielonarządowej oraz zgonu.¹² Powtarzane pomiary BE we krwi tętniczej z kolei dobrze korelują ze stopniem wstrząsu hipowolemicznego w przebiegu mnogich obrażeń ciała.¹³ W trakcie badania wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie parametrów perfuzji tkankowej: BE było istotnie wyższe w grupie badanej przy przyjęciu do OIT, a poziom mleczanów był istotnie niższy przy przyjęciu oraz w pierwszej dobie hospitalizacji w OIT w grupie badanej. Niestety autorka nie dysponuje żadną pracą badawczą, w której poddano by analizie zmianę parametrów perfuzji narządowej przed i po zastosowaniu algorytmu postępowania hemostatycznego opartego o rotacyjną tromboleastometrię oraz w ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji w OIT.

Podobnie jak u Gonzales i wsp.⁵⁵, w grupie leczonej zgodnie ze wskazaniami globalnych testów hemostazy czas hospitalizacji w OIT oraz czas inwazyjnej wentylacji mechanicznej uległy istotnemu skróceniu. Należy jednak zaznaczyć, że w grupie kontrolnej ilość ciężkich urazów czaszkowo- mózgowych była istotnie większa co mogło mieć potencjalnie wpływ na czas inwazyjnej wentylacji mechanicznej i długość

hospitalizacji w OIT. Schochl i wsp oraz Campbell i wsp. nie potwierdzili pozytywnego wpływu zastosowania ROTEM na czas hospitalizacji w OIT.^{57,87} Z kolei w prospektywnym, randomizowanym badaniu oceniającym wpływ zastosowania rotacyjnej tromboelastometrii u pacjentów kardiochirurgicznych uzyskano, oprócz ograniczenia narażenia na allogeniczne produkty krwiopochodne, również skrócenie czasu hospitalizacji w OIT oraz czasu pooperacyjnej inwazyjnej wentylacji mechanicznej.⁸⁸ Dostępne badania przeprowadzone na grupie chorych z MOC są jednak badaniami nierandomizowanymi i dostarczają sprzecznych wniosków.

W chwili pisania tej rozprawy ukazały się wyniki jedyne jak dotąd randomizowanego, wieloośrodkowego badania iTACTIC (Implementing Treatment Algorithms for the Correction of Trauma-Induced Coagulopathy), którego celem było porównanie algorytmu postępowania hemostatycznego opartego na tromboelastometrii w porównaniu ze standardowymi badaniami układu krzepnięcia.⁸⁹ Nie potwierdzono korzystnego wpływu na śmiertelność oraz zmniejszenie częstości masywnych transfuzji w grupie leczonej zgodnie z wynikami tromboelastometrii, za wyjątkiem chorych ze współistniejącym ciężkim urazem czaszkowo-mózgowym. Autorzy przyznają jednak, że częstość podejmowanych interwencji hemostatycznych w grupie leczonej wg ROTEM była większa. Sugerują, że może to być m.in wynikiem niedoszacowania powszechnie występujących u pacjentów urazowych zaburzeń krzepnięcia, które nie są wykrywane przez standardowe badania hemostazy.

Globalne testy hemostazy, rotacyjna tromboelastometria oraz tromboelastografia, zapewniają szybką i kompleksową ocenę hemostazy. Parametry ROTEM są z powodzeniem włączane w zindywidualizowane, ukierunkowane na cel algorytmy leczenia krwotoków w kardiochirurgii czy podczas transplantacji wątroby. Osiągane wyniki - ograniczenie narażenia na allogeniczne produkty krwiopochodne i związane z nimi możliwe powikłania, skrócenie czasu hospitalizacji w OIT i czasu inwazyjnej wentylacji mechanicznej, a także zmniejszenie kosztów leczenia chorych - zachęcają do prób stosowania VEM w innych dyscyplinach zabiegowych. Wydaje się, że VEM mogą być skutecznym narzędziem diagnostycznym w identyfikacji i leczeniu pacjentów zagrożonych masywnym krwotokiem i transfuzją także w przebiegu mnogich obrażeń ciała.

WNIOSKI

1. Zastosowanie algorytmu postępowania hemostatycznego opartego na wynikach rotacyjnej tromboelastometrii w grupie badanej pozwoliło na:
 - Zmniejszenie ekspozycji na preparaty krwi, w szczególności koncentrat krwinek czerwonych i świeżo mrożone osocze
 - Ograniczenie przypadków masywnej transfuzji
 - Skrócenie czasu hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii
 - Skrócenie czasu inwazyjnej wentylacji mechanicznej w Oddziale Intensywnej Terapii
 - Poprawę parametrów perfuzji tkankowej (be, mlecza) we wczesnej fazie resuscytacji chorego urazowego
2. W przebiegu mnogich obrażeń ciała dochodzi do złożonych patofizjologicznie zaburzeń hemostazy, spośród których najczęstsze w badaniu ROTEM były:
 - Zaburzenia stabilności skrzepu krwi związane z funkcjonalną hipofibrynogenią
 - Zaburzenia generacji trombiny
3. Zastosowanie ROTEM u pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała pozwala na ograniczenie empirycznej terapii wstrząsu krwotocznego i ostrej koagulopatii pourazowej na rzecz leczenia celowanego.

SPIS TABEL

Tabela 1 - Skala RTS.....	9
Tabela 2 - Skala TASH.....	11
Tabela 3 - Parametry tromboelastometrii	27
Tabela 4 - Charakterystyka demograficzna grupy badanej (B)	32
Tabela 5 - Charakterystyka demograficzna grupy kontrolnej (K)	34
Tabela 6 - Zakresy norm laboratoryjnych dla ROTEM	43
Tabela 7 - Parametry demograficzne i ocena ciężkości obrażeń.....	45
Tabela 8 - Ryzyko masywnej transfuzji i zaawansowanie zaburzeń perfuzji tkankowej w grupie badanej i kontrolnej.....	46
Tabela 9 - Standardowe laboratoryjne parametry układu krzepnięcia i morfologii krwi obwodowej	47
Tabela 10 - Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCZ).....	49
Tabela 11 - Przetoczenia świeżo mrożonego osocza (FFP).....	52
Tabela 12 - Przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (KKP).....	55
Tabela 13 - Podaż koncentratu fibrynogenu	56
Tabela 14 - Przetoczenia krioprecypitatu	57
Tabela 15 - Podaż koncentratu czynników zespołu protrombiny.....	58
Tabela 16 - Podaż kwasu traneksamowego	59
Tabela 17 - Parametry klasycznych badań układu krzepnięcia oraz poziomu hemoglobiny (przyjęcie do OIT)	61
Tabela 18 - Parametry klasycznych badań układu krzepnięcia oraz poziomu hemoglobiny (pierwsza doba pourazowa)	62
Tabela 19 - Parametry klasycznych badań układu krzepnięcia oraz poziomu hemoglobiny (druga doba pourazowa).....	63

Tabela 20 - Niedobór zasad (BE) we krwi tętniczej w grupie badanej (B) i kontrolnej (K)	64
Tabela 21 - Poziom mleczanów we krwi tętniczej w grupie badanej (B) i kontrolnej (K)	65
Tabela 22 - pH krwi tętniczej w grupie badanej (B) i kontrolnej (K)	66
Tabela 23 - Przetoczenia preparatów krwiopochodnych i koncentratów czynników krzepnięcia u chorych, którzy otrzymali maszyną transfuzję	69
Tabela 24 - Parametry EXTEM.....	71
Tabela 25 - Parametry INTEM	72
Tabela 26 - Parametry FIBTEM	73
Tabela 27 - Parametry APTEM.....	75

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 - Prawdopodobieństwo maszyną transfuzji wg skali TASH.....	12
Wykres 2 - Struktura przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych na Bloku Operacyjnym.....	50
Wykres 3 - Struktura przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w trakcie dwóch pierwszych dób hospitalizacji w OIT.....	51
Wykres 4 - Struktura przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w OIT (sumarycznie)	51
Wykres 5 - Struktura przetoczeń świeżo mrożonego osocza na Bloku Operacyjnym.....	53
Wykres 6 - Struktura przetoczeń świeżo mrożonego osocza w trakcie dwóch pierwszych dób hospitalizacji w OIT	54
Wykres 7 - Struktura przetoczeń świeżo mrożonego osocza w OIT (sumarycznie)	54
Wykres 8 - Zmiana poziomu mleczanów we krwi tętniczej w czasie hospitalizacji w OIT	65

Wykres 9 - Zmiana parametru CT FIBTEM w określonych przedziałach czasowych	74
Wykres 10 - Zmiana parametru A10 FIBTEM w określonych przedziałach czasowych..	74
Wykres 11 - Wartości A10 FIBTEM <12 mm dla liczby pacjentów.....	79
Wykres 12 - Wykres ujemnej korelacji A10 FIBTEM na bloku operacyjnym vs ilość przetoczonych jednostek KKCZ w zerowej dobie pourazowej	80
Wykres 13 - Zaburzenia generacji trombiny przy przyjęciu na blok operacyjny	81

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 - Komórkowy model krzepnięcia krwi (na podstawie: “Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation” J. W. Simmons and M. F. Powell) ¹⁸ ..	16
Rysunek 2 - Schemat rozwoju ostrej koagulopatii pourazowej (ATC) (na podstawie: “The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition” Spahn i wsp.) ²²	18
Rysunek 3 - Zasada działania tromboelastometrii	26
Rysunek 4 - Przykładowy (prawidłowy) graficzny i numeryczny wynik tromboelastometrii	29
Rysunek 5 - Algorytm postępowania hemostatycznego oparty na wynikach tromboelastometrii (na podstawie „ROTEM-based Algorithm for Management of Acute Haemorrhage and Coagulation Disorders in Trauma Patients” Gorlinger)	38
Rysunek 6 - Zaburzenia stabilności skrzepu przy przyjęciu na blok operacyjny	77

STRESZCZENIE

„Zastosowanie algorytmu postępowania hemostatycznego opartego na wynikach tromboelastometrii u pacjentów z masywnym urazem”

Wstęp: Blisko połowa zgonów pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała jest konsekwencją rozwoju ostrej koagulopatii pourazowej i wstrząsu krwotocznego. Szybka i kompleksowa terapia zaburzeń krzepnięcia powinna być podstawowym kierunkiem leczenia pacjenta. Najnowsze europejskie wytyczne postępowania w krwotokach pourazowych zalecają stosowanie strategii ukierunkowanej na cel, opartej na standardowych testach krzepnięcia i / lub globalnych testach hemostazy. Rotacyjna tromboelastometria (ROTEM) jest jednym z globalnych testów hemostazy umożliwiających diagnostykę przy łóżku pacjenta i szybkie wdrożenie ukierunkowanej terapii zaburzeń krzepnięcia. W odróżnieniu od standardowych badań hemostazy, ROTEM pozwala na obserwację dynamiki tworzenia i stabilności skrzepu, a także nasilenia fibrynolizy.

Cel: Celem badania była analiza zużycia krwi i produktów krwiopochodnych pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała, u których wstępną resuscytację hemostatyczną prowadzono na podstawie parametrów rotacyjnej tromboelastometrii i porównanie z danymi pacjentów leczonych konwencjonalnie. W grupie badanej oceniono również częstość i rodzaj zaburzeń układu krzepnięcia zdiagnozowanych przy użyciu rotacyjnej tromboelastometrii.

Materiał i metody: Badaniem objęto 40 dorosłych pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała leczonych w latach 2017- 2019 wg algorytmu postępowania hemostatycznego opartego na wynikach rotacyjnej tromboelastometrii (grupa prospektywna) i 38 pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała leczonych w latach 2015- 2016 w oparciu o klasyczne badania układu krzepnięcia (grupa retrospektywna). Przeprowadzono analizę porównawczą obu grup w zakresie - cech demograficznych, mechanizmu urazu, stanu klinicznego wg skal prognostycznych oraz podstawowych parametrów układu krzepnięcia i zaburzeń perfuzji tkankowej. Porównano ilość i rodzaj przetoczonych

preparatów krwiopochodnych śródoperacyjnie oraz w Oddziale Intensywnej Terapii, czas leczenia oraz inwazyjnej wentylacji mechanicznej i śmiertelność 30 dniową. W grupie badanej przeanalizowano rodzaj i częstość zaburzeń krzepnięcia zdiagnozowanych w badaniu ROTEM.

Wyniki: Ilość przetoczonych jednostek KKCZ w grupie badanej była istotnie statystycznie mniejsza: przy przyjęciu na blok operacyjny $p=0.01$, w I dobie hospitalizacji w OIT $p=0.04$, w II dobie hospitalizacji w OIT $p=ns$, sumarycznie w trakcie hospitalizacji w OIT $p=0.005$. W grupie badanej istotnie mniej chorych wymagało przetoczenia KKCZ (na bloku operacyjnym $p=ns$, w I dobie hospitalizacji w OIT $p=0.01$, w II dobie hospitalizacji w OIT $p=0.003$, sumarycznie w trakcie hospitalizacji w OIT $p=0.0004$). Liczba pacjentów, którzy wymagali przetoczenia FFP w grupie badanej była istotnie statystycznie mniejsza we wszystkich badanych przedziałach czasowych ($p<0.05$). Pacjenci z grupy badanej uzyskali wyższe wartości BE przy przyjęciu na OIT ($p=0.02$) oraz niższe wartości mleczanów bezpośrednio po przyjęciu i w I dobie hospitalizacji w OIT ($p=0.04$, $p=0.004$). Ilość masywnej transfuzji w 0 dobie pourazowej obniżyła się istotnie ($p=0.01$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności 30 dniowej. Czas hospitalizacji w OIT oraz inwazyjnej wentylacji mechanicznej chorych z grupy badanej był istotnie krótszy ($p=0.02$, $p=0.009$, odpowiednio). W badaniu tromboelastometrycznym wykonanym przy przyjęciu na blok operacyjny i przy przyjęciu do OIT najczęstszym zaburzeniem były zaburzenia stabilności skrzepu krwi związane z hipofibrynogenią (51.35% i 40%, odpowiednio).

Wnioski: W przebiegu mnogich obrażeń ciała dochodzi do złożonych zaburzeń hemostazy, spośród których najczęstsze są zaburzenia stabilności skrzepu krwi związane z hipofibrynogenią. W wyniku zastosowania algorytmu postępowania hemostatycznego opartego na wynikach ROTEM ograniczono empiryczną terapię wstrząsu krwotocznego i ostrej koagulopatii pourazowej na rzecz leczenia celowanego. To z kolei pozwoliło na zmniejszenie ekspozycji na preparaty krwi oraz ograniczenie przypadków masywnej transfuzji w grupie badanej. Wyniki badania potwierdzają, że rotacyjna tromboelastometria może być przydatnym narzędziem diagnostycznym w szybkiej i celowanej terapii pacjentów krwawiących z mnogimi obrażeniami ciała.

Słowa kluczowe: uraz wielonarządowy, ostra koagulopatia pourazowa, tromboelastometria

Summary

„The use of thromboelastometry-based algorithm in a treatment of patients with major trauma“

Background: Almost half of patients with multiple injuries die as a result of acute traumatic coagulopathy and hemorrhagic shock. A fast and comprehensive therapy of coagulopathy should be the main direction of the treatment. The latest European guidelines for trauma hemorrhage recommends using the goal-directed strategy guided by the standard coagulation tests and/or global hemostasis tests. The rotational thromboelastometry (ROTEM) is one of the global hemostasis tests, allowing point-of-care testing and fast, goal directed coagulation disorders therapy. Unlike the standard laboratory tests, ROTEM allows to observe clot formation dynamics and stability, as well as fibrinolysis intensity.

Objective: The aim of the study was to analyze blood products consumption for patients with multiple trauma, treated using thromboelastometry-based algorithm and compare findings with data gathered from conventionally treated patients. The study group was also evaluated based on the frequency and the type of coagulation disorders diagnosed by rotational thromboelastometry.

Material and methods: The study included forty cases of multiple injured, adult patients, treated using thromboelastometry-based algorithm in the period between 2017 and 2019 (study group, prospective) and thirty eight cases of patients treated conventionally in the period between 2015 and 2016 (control group, retrospective). Both groups were analysed based on: demographic, type of injury, clinical condition according to prognostic scales as well as coagulation system parameter, tissue perfusion disorders, blood products consumption, mortality, time of invasive mechanical ventilation and ICU hospitalization. The frequency and the type of coagulation disorders diagnosed by ROTEM was also evaluated.

Results: The number of RBCs transfused in the study group was statistically significantly lower: in the operating theater ($p = 0.01$), on the 1st day in the ICU ($p = 0.04$), on the 2nd day in the ICU ($p = ns$), totally in the ICU ($p = 0.005$). Significantly fewer patients required RBCs administration (in the operating theater $p = ns$, on the 1st day in the ICU $p = 0.01$, on the 2nd day in the ICU $p = 0.003$, totally in the ICU $p = 0.0004$). The number of patients who required a FFP transfusion in the study group was statistically significantly lower in all examined time intervals ($p < 0.05$). Patients from the study group had significantly higher BE values on admission to the ICU ($p = 0.02$) and lower lactate values immediately after admission and on the 1st day of hospitalization in the ICU ($p < 0.05$). The number of massive transfusions during the first 24 hours after major trauma decreased significantly ($p = 0.01$). There was no statistically significant difference between mortality in both groups. The duration of ICU treatment and invasive mechanical ventilation were significantly shorter in the study group ($p = 0.02$, $p = 0.009$, respectively). The ROTEM performed on admission to the operating theatre and ICU shown that the most common coagulation disorder was clot stability disorders caused by low fibrinogen level (51.35% i 40%, respectively).

Conclusions: The most frequent disorder in traumatic coagulopathy is the clot stability dysfunction due to a low fibrinogen level. The implementation of thromboelastometry-guided hemostatic algorithm caused hemorrhagic shock and acute traumatic coagulopathy empirical treatment being limited in favor of targeted treatment. This, in turn, allowed to decrease the amount of administered blood products and massive transfusions in the study group. Rotational thromboelastometry can be a very useful clinical tool, especially in fast and goal targeted treatment of bleeding patients with massive trauma.

Keywords: massive trauma, trauma induced coagulopathy, rotational thromboelastometry

1. Krug EG, Sharma GK, Lozano R. The Global Burden of Injuries. *Am J Public Heal J Public Heal*. 2000;52390(4):523-526. Accessed November 30, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1446200/pdf/10754963.pdf>
2. Johansson PI, Sørensen AM, Perner A, et al. Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study. *Crit Care*. 2011;15(6):R272. doi:10.1186/cc10553
3. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The STOP the Bleeding Campaign. *Crit Care*. 2013;17(2):136. doi:10.1186/cc12579
4. *The Magnitude and Causes of Injuries*. Accessed November 6, 2020. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/
5. *SYTUACJA ZDROWOTNA LUDNOŚCI POLSKI I JEJ UWARUNKOWANIA Pod Redakcją Bogdana Wojtyniaka Pawła Goryńskiego i Bożeny Moskalewicz Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny.*; 2012. Accessed November 6, 2020. www.libra-print.pl
6. Stępiński A, Guzik P. *A R T Y K U Ł P O G L Ą D O W Y / R E V I E W P A P E R Skale Urazowe w Chirurgii Urazowej i Traumatologii-Przegląd, Analiza Przydatności Klinicznej Trauma Scoring Systems in Trauma Surgery and Traumatology-Review of the Clinical Utility*. Vol 9.; 2015.
7. Chawda MN, Hildebrand F, Pape HC, Giannoudis P V. Predicting outcome after multiple trauma: Which scoring system? *Injury*. 2004;35(4):347-358. doi:10.1016/S0020-1383(03)00140-2
8. Dossett LA, Redhage LA, Sawyer RG, May AK. Revisiting the validity of APACHE II in the trauma ICU: Improved risk stratification in critically injured adults. *Injury*. 2009;40(9):993-998. doi:10.1016/j.injury.2009.03.004
9. Yücel N, Lefering R, Maegele M, et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-score: Probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*.

- 2006;60(6):1228-1236. doi:10.1097/01.ta.0000220386.84012.bf
10. Demuro JP, Simmons S, Jax J, Gianelli SM. Application of the shock index to the prediction of need for hemostasis intervention. *Am J Emerg Med.* 2013;31(8):1260-1263. doi:10.1016/j.ajem.2013.05.027
 11. Maegele M. Frequency, risk stratification and therapeutic management of acute post-traumatic coagulopathy. *Vox Sang.* 2009;97(1):39-49. doi:10.1111/j.1423-0410.2009.01179.x
 12. Vincent JL, e Silva AQ, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: A systematic review. *Crit Care.* 2016;20(1):1-14. doi:10.1186/S13054-016-1403-5
 13. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, et al. Renaissance of base deficit for the initial assessment of trauma patients: A base deficit-based classification for hypovolemic shock developed on data from 16,305 patients derived from the TraumaRegister DGU®. *Crit Care.* 2013;17(2). doi:10.1186/cc12555
 14. Joseph B, Azim A, Zangbar B, et al. Improving mortality in trauma laparotomy through the evolution of damage control resuscitation: Analysis of 1,030 consecutive trauma laparotomies. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* Vol 82. Lippincott Williams and Wilkins; 2017:328-333. doi:10.1097/TA.0000000000001273
 15. E.Nowacka. *Zaburzenia Krzepnięcia Krwi Dla Anestezjologów.* PZWL, Warszawa 2014
 16. Anderson MW, Watson GA. Traumatic shock: the fifth shock. *J Trauma Nurs.* 2013;20(1):37-43. doi:10.1097/JTN.0b013e318286620a
 17. MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early Coagulopathy Predicts Mortality in Trauma. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2003;55(1):39-44. doi:10.1097/01.TA.0000075338.21177.EF
 18. Simmons JW, Powell MF. Acute traumatic coagulopathy: Pathophysiology and resuscitation. *Br J Anaesth.* 2016;117(December):iii31-iii43. doi:10.1093/bja/aew328

19. Maegele M, Schö H, Cohen MJ. AN UPDATE ON THE COAGULOPATHY OF TRAUMA. Published online 2014. doi:10.1097/SHK.0000000000000088
20. Haut ER, Kalish BT, Cotton BA, et al. Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients: A national trauma data bank analysis. *Ann Surg.* 2011;253(2):371-378. doi:10.1097/SLA.0b013e318207c24f
21. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, et al. The Coagulopathy of Trauma: A Review of Mechanisms. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2008;65(4):748-754. doi:10.1097/TA.0b013e3181877a9c
22. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019;23(1):98. doi:10.1186/s13054-019-2347-3
23. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: The spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* Vol 77. Lippincott Williams and Wilkins; 2014:811-817. doi:10.1097/TA.0000000000000341
24. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg.* 1995;81(2):360-365. doi:10.1097/00000539-199508000-00026
25. Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth.* 2008;101(6):769-773. doi:10.1093/bja/aen270
26. Schlimp CJ, Voelckel W, Inaba K, Maegele M, Ponschab M, Schöchl H. Estimation of plasma fibrinogen levels based on hemoglobin, base excess and Injury Severity Score upon emergency room admission. *Crit Care.* 2013;17(4). doi:10.1186/cc12816
27. Rourke C, Curry N, Khan S, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J*

- Thromb Haemost.* 2012;10(7):1342-1351. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x
28. Baraniuk S, Tilley BC, Del Junco DJ, et al. Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) Trial: Design, rationale and implementation. *Injury.* 2014;45(9):1287-1295. doi:10.1016/j.injury.2014.06.001
 29. Khan S, Davenport R, Raza I, et al. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2015;41(2):239-247. doi:10.1007/s00134-014-3584-1
 30. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): A single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(6):e258-e271. doi:10.1016/S2352-3026(17)30077-7
 31. Krzych ŁJ. *A R T Y K U Ł P O G L Ą D O W Y / R E V I E W P A P E R* Krwawienia w Okresie Okołooperacyjnym *Perioperative Bleeding.* Vol 11.; 2017.
 32. Gonzalez E, Moore HB, Moore EE. Trauma induced coagulopathy. *Trauma Induc Coagulopathy.* Published online 2016:1-601. doi:10.1007/978-3-319-28308-1
 33. Peltan ID, Vande Vusse LK, Maier R V., Watkins TR. An international normalized ratio-based definition of acute traumatic coagulopathy is associated with mortality, venous thromboembolism, and multiple organ failure after injury. *Crit Care Med.* 2015;43(7):1429-1438. doi:10.1097/CCM.0000000000000981
 34. Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion.* 2010;50(12):2571-2576. doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02752.x
 35. Trzebicki J, Kuźmińska G, Nicińska B, Flakiewicz E, Kulik A, Łazowski T. *A R T Y K U Ł P O G L Ą D O W Y / R E V I E W P A P E R* Zastosowanie Tromboelastometrii w Monitorowaniu Dynamiki Narastania, Jakości i Lizy Skrzepu Krwi Pełnej-Nowe Możliwości Szybkiej i Pewnej Diagnostyki *Application of Thromboelastometry in Monitoring of Dynamics of Formation, Quality and Lysis of the Whole Blood Clot-*

New Possibilities for Rapid and Reliable Diagnosis. Vol 7.; 2013. Accessed November 6, 2020. www.krwotoki.org.pl.

36. Davenport R, Manson J, De'Ath H, et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2652-2658. doi:10.1097/CCM.0b013e3182281af5
37. Schöchl H, Cotton B, Inaba K, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care*. 2011;15(6). doi:10.1186/cc10539
38. Theusinger OM, Wanner GA, Emmert MY, et al. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM®) Is associated with higher mortality in patients with severe trauma. *Anesth Analg*. 2011;113(5):1003-1012. doi:10.1213/ANE.0b013e31822e183f
39. Hanke AA, Horstmann H, Wilhelmi M. Point-of-care monitoring for the management of trauma-induced bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(2):250-256. doi:10.1097/ACO.0000000000000448
40. Maegele M, Nardi G, Schöchl H. Hemotherapy algorithm for the management of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(2):257-264. doi:10.1097/ACO.0000000000000433
41. Cook A, Weddle J, Baker S, et al. A comparison of the Injury Severity Score and the Trauma Mortality Prediction Model. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. Vol 76. J Trauma Acute Care Surg; 2014:47-53. doi:10.1097/TA.0b013e3182ab0d5d
42. Mutschler M, Paffrath T, Wöfl C, et al. The ATLS® classification of hypovolaemic shock: A well established teaching tool on the edge? *Injury*. 2014;45:S35-S38. doi:10.1016/j.injury.2014.08.015
43. Olausson A, Blackburn T, Mitra B, Fitzgerald M. Review article: Shock Index for prediction of critical bleeding post-trauma: A systematic review. *EMA - Emerg Med Australas*. 2014;26(3):223-228. doi:10.1111/1742-6723.12232
44. Brockamp T, Nienaber U, Mutschler M, et al. Predicting on-going hemorrhage and transfusion requirement after severe trauma: a validation of six scoring systems

- and algorithms on the TraumaRegister DGU ®. *Crit Care*. 2012;16(4). doi:10.1186/cc11432
45. Greuters S, van den Berg A, Franschman G, et al. Acute and delayed mild coagulopathy are related to outcome in patients with isolated traumatic brain injury. *Crit Care*. 2011;15(1):R2. doi:10.1186/cc9399
 46. Barbosa RR, Rowell SE, Sambasivan CN, Diggs BS, Spinella PC, Schreiber MA. A Predictive Model for Mortality in Massively Transfused Trauma Patients. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2011;71(2 SUPPL. 3):S370-S374. doi:10.1097/TA.0b013e318227f18f
 47. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: Clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):1919-1925. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03945.x
 48. Lier H, Vorweg ; M, Hanke ; A, Görlinger ; K. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding Essener Runde algorithm. Published online 2013. doi:10.5482/HAMO-12-05-0011
 49. Haas T, Spielmann N, Mauch J, et al. Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth*. 2012;108(1):36-41. doi:10.1093/bja/aer342
 50. Cohen J, Scorer T, Wright Z, et al. A prospective evaluation of thromboelastometry (ROTEM) to identify acute traumatic coagulopathy and predict massive transfusion in military trauma patients in Afghanistan. *Transfusion*. 2019;59(S2):1601-1607. doi:10.1111/trf.15176
 51. Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: An international prospective validation study. *Crit Care*. 2015;19(1):97. doi:10.1186/s13054-015-0823-y
 52. Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, et al. Prevalence and impact of abnormal ROTEM® assays in severe blunt trauma: Results of the "Diagnosis and Treatment of Trauma-Induced Coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study." *Br J Anaesth*. 2011;107(3):378-387. doi:10.1093/bja/aer158

53. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care*. 2015;19(1). doi:10.1186/s13054-015-0817-9
54. Stein P, Kaserer A, Sprengel K, et al. Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. *Anaesthesia*. 2017;72(11):1317-1326. doi:10.1111/anae.13920
55. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, et al. Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Ann Surg*. 2016;263(6):1051-1059. doi:10.1097/SLA.0000000000001608
56. Grlinger K, Fries D, Dirkmann D, Weber CF, Hanke AA, Schöchl H. Reduction of fresh frozen plasma requirements by perioperative point-of-care coagulation management with early calculated goal-directed therapy. *Transfus Med Hemotherapy*. 2012;39(2):104-113. doi:10.1159/000337186
57. Campbell D, Wake E, Walters K, et al. Implementation of point-of-care <sc>ROTEM</sc> ® into a trauma major haemorrhage protocol: A before and after study. *Emerg Med Australas*. Published online September 29, 2020:1742-6723.13643. doi:10.1111/1742-6723.13643
58. Görlinger K, Saner FH. Prophylactic plasma and platelet transfusion in the critically ill patient: Just useless and expensive or even harmful? *BMC Anesthesiol*. 2015;15(1):86. doi:10.1186/s12871-015-0074-0
59. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2009;67(2):221-227. doi:10.1097/TA.0b013e3181ad5957
60. Ponschab M, Schöchl H, Gabriel C, et al. Haemostatic profile of reconstituted blood in a proposed 1:1:1 ratio of packed red blood cells, platelet concentrate and four different plasma preparations. *Anaesthesia*. 2015;70(5):528-536. doi:10.1111/anae.13067
61. Rourke C, Curry N, Khan S, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage,

- response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1342-1351. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x
62. Baksaas-Aasen K, Van Dieren S, Balvers K, et al. Data-driven Development of ROTEM and TEG Algorithms for the Management of Trauma Hemorrhage. *Ann Surg.* 2019;270(6):1178-1185. doi:10.1097/SLA.0000000000002825
63. Schöch H, Nienaber U, Hofer G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM®)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care.* 2010;14(2). doi:10.1186/cc8948
64. Innerhofer P, Westermann I, Tauber H, et al. The exclusive use of coagulation factor concentrates enables reversal of coagulopathy and decreases transfusion rates in patients with major blunt trauma. *Injury.* 2013;44(2):209-216. doi:10.1016/j.injury.2012.08.047
65. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GDO. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol.* 2003;121(3):396-404. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04256.x
66. Solomon C, Rahe-Meyer N, Schöch H, Ranucci M, Görlinger K. Effect of haematocrit on fibrin-based clot firmness in the FIBTEM test. *Blood Transfus.* 2013;11(3):412-418. doi:10.2450/2012.0043-12
67. Schlimp CJ, Cadamuro J, Solomon C, Redl H, Schöch H. The effect of fibrinogen concentrate and factor XIII on thromboelastometry in 33% diluted blood with albumin, gelatine, hydroxyethyl starch or saline in vitro. *Blood Transfus.* 2013;11(4):510-517. doi:10.2450/2012.0171-12
68. Lassila R. Clinical Use of Factor XIII Concentrates. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(4):440-444. doi:10.1055/s-0036-1572324
69. Hethershaw EL, Cilia La Corte AL, Duval C, et al. The effect of blood coagulation factor XIII on fibrin clot structure and fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(2):197-205. doi:10.1111/jth.12455
70. Zentai C, Braunschweig T, Schnabel J, Rose M, Rossaint R, Grottke O. Fibrinogen

- concentrate does not suppress endogenous fibrinogen synthesis in a 24-hour porcine trauma model. *Anesthesiology*. 2014;121(4):753-764.
doi:10.1097/ALN.0000000000000315
71. Prat NJ, Meyer AD, Ingalls NK, Trichereau J, Dubose JJ, Cap AP. Rotational thromboelastometry significantly optimizes transfusion practices for damage control resuscitation in combat casualties. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. Vol 83. Lippincott Williams and Wilkins; 2017:373-380.
doi:10.1097/TA.0000000000001568
 72. Curry N, Rourke C, Davenport R, et al. Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: a randomised controlled feasibility trial. Published online 2015. doi:10.1093/bja/aev134
 73. Morrison JJ, Ross JD, Dubose JJ, Jansen JO, Midwinter MJ, Rasmussen TE. Association of cryoprecipitate and tranexamic acid with improved survival following wartime injury findings from the MATTERs II study. *JAMA Surg*. 2013;148(3):218-225. doi:10.1001/jamasurg.2013.764
 74. Jensen NHL, Stensballe J, Afshari A. Comparing efficacy and safety of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in bleeding patients: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(8):1033-1042. doi:10.1111/aas.12734
 75. Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, Jámbor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: Differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2009;67(1):125-131.
doi:10.1097/TA.0b013e31818b2483
 76. Roberts I, Shakur H, Coats T, et al. The CRASH-2 trial: A randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013;17(10):1-80. doi:10.3310/hta17100
 77. Cotton BA, Harvin JA, Kostousouv V, et al. Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(2):365-370.
doi:10.1097/TA.0b013e31825c1234

78. Chapman MP, Moore EE, Ramos CR, et al. Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. Vol 75. J Trauma Acute Care Surg; 2013:961-967.
doi:10.1097/TA.0b013e3182aa9c9f
79. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: The spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. Vol 77. Lippincott Williams and Wilkins; 2014:811-817.
doi:10.1097/TA.0000000000000341
80. Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, et al. Postinjury fibrinolysis shutdown: Rationale for selective tranexamic acid. doi:10.1097/TA.0000000000000634
81. Dirkmann D, Görlinger K, Peters J. Assessment of early thromboelastometric variables from extrinsically activated assays with and without aprotinin for rapid detection of fibrinolysis. *Anesth Analg*. 2014;119(3):533-542.
doi:10.1213/ANE.0000000000000333
82. Ponschab M, Voelckel W, Pavelka M, Schlimp CJ, Schöchl H. Effect of coagulation factor concentrate administration on ROTEM® parameters in major trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015;23(1):84. doi:10.1186/s13049-015-0165-4
83. Schöchl H, Voelckel W, Maegele M, Kirchmair L, Schlimp CJ. Endogenous thrombin potential following hemostatic therapy with 4-factor prothrombin complex concentrate: A 7-day observational study of trauma patients. *Crit Care*. 2014;18(4). doi:10.1186/cc13982
84. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(3).
doi:10.1002/14651858.CD007871.pub2
85. Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson PI. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products - A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1).

doi:10.1186/s13049-017-0378-9

86. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NKJ. Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: Descriptive systematic review. *Crit Care*. 2014;18(5):518. doi:10.1186/s13054-014-0518-9
87. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, et al. Transfusion in trauma: Thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*. 2011;15(2):R83. doi:10.1186/cc10078
88. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012;117(3):531-547. doi:10.1097/ALN.0b013e318264c644
89. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. Published online October 13, 2020:1-11. doi:10.1007/s00134-020-06266-1