

UNIVERZITA KARLOVA

Lékařská fakulta v Hradci Králové

DISERTAČNÍ PRÁCE

Doktorský studijní program

Chirurgie

**Získaný deficit fibrinogenu u pacientů se závažnými
traumaty a jeho včasná detekce**

**Acquired fibrinogen deficiency in severe trauma
patients and its early detection**

MUDr. Josef Škola

Školitel: prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FESAIC

Hradec Králové, 202

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

Hradec Králové, 13. listopadu 2023

MUDr. Josef Škola

Poděkování

Vzniku této disertační práce napomohla řada kolegyň a kolegů, kterým náleží upřímné poděkování. Práce by pozbyla své extenze do přednemocniční péče, nebýt vstřícnosti zdravotnických záchranných služeb Ústeckého a Plzeňského kraje. Jmenovitě děkuji prof. MUDr. Janu Benešovi, PhD za spolupráci jím vedené kliniky na sběru dat. MUDr. Marcele Bílské za pomoc při tvorbě databáze. Prof. RNDr. MUDr. Ondřeji Bradáčovi děkuji za pomoc při statistickém vyhodnocení získaných dat.

Zejména ale děkuji svému školiteli prof. MUDr. Vladimíru Černému, Ph.D., FCCM, FESAIC za rady a mentorskou pomoc dalece přesahující tvorbu této disertační práce.

Obsah

1.	<i>Seznam použitých zkratk</i>	5
2.	<i>Souhrn / Summary</i>	8
3.	<i>Úvod do problematiky</i>	10
4.	<i>Cíle disertační práce</i>	14
5.	<i>Teoretická část</i>	15
5.1.	Fyziologie hemostázy.....	15
5.2.	Role fibrinogenu v hemostáze.....	21
5.3.	Získané poruchy množství a funkce fibrinogenu.....	22
5.4.	Traumatem indukovaná koagulopatie.....	23
5.5.	Fibrinogen v traumatem indukované koagulopatii.....	28
5.6.	Možnosti detekce deficitu fibrinogenu.....	31
5.6.1.	Standardní laboratorní metody.....	31
5.6.2.	Viskoelastické metody.....	32
5.6.3.	Odhad na základě jiných skutečností.....	35
6.	<i>Klinická studie</i>	37
6.1.	Úvod.....	37
6.2.	Metody a materiál.....	38
6.3.	Výsledky.....	41
6.4.	Diskuse.....	48
6.4.1.	Šokový index u pacientů s úrazem.....	54
6.4.2.	Studie zaměřené na predikci hypofibrinogenemie.....	55
6.4.3.	Predikce traumatem indukované koagulopatie.....	60
6.4.4.	Predikce potřeby masivní transfuze.....	68
6.4.5.	Limitace práce.....	71
7.	<i>Závěry</i>	74
8.	<i>Seznam literatury</i>	75
9.	<i>Přílohy</i>	91

1. Seznam použitých zkratek

ABC – Assessment of Blood Consumption Score

ADP – adenosin difosfát

APC – aktivovaný protein C

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas

AT – antitrombin

AUROC – plocha pod křivkou receiver operating characteristics

BATT – Bleeding audit for Trauma Score

BE – base excess

CI – interval spolehlivosti

CT – clotting time

CFT – clot formation time

ČR – Česká republika

DCR – damage control resuscitation

DAMP – damage associated molecular pattern

DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace

DO₂ – dodávka kyslíku

EPCR – endothelial protein C receptor

EU – Evropská unie

FAST – Focused AssesSment with Sonography in Trauma

FDP – fibrinogen/fibrin degradační produkty

FgDP – fibrinogen degradační produkty

FibAT – Fibrinogen on Admission in Trauma Score

FNP – Fakultní nemocnice Plzeň

FV – koagulační faktor V

FVa – aktivovaný koagulační faktor V

FVII – koagulační faktor VII

FVIIa – aktivovaný koagulační faktor VII

FVIII – koagulační faktor VIII

FVIIIa – aktivovaný koagulační faktor VIII

FIX – koagulační faktor IX

FIXa – aktivovaný koagulační faktor IX
FX – koagulační faktor X
FXa – aktivovaný koagulační faktor X
FXIII – koagulační faktor XIII
FXIIIa – aktivovaný koagulační faktor XIII
GCS – Glasgow Coma Scale
Hb – hemoglobin
HR – srdeční frekvence
IQR – interval kvartilů
ISS – Injury Severity Score
JIP – jednotka intenzivní péče
MA – maximální amplituda
MCF – maximální síla koagula
ML – maximální lýza koagula
MNUL – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
MT – masivní transfuze
N/A – netýká se
NPV – negativní prediktivní hodnota
PAI-1 – plasminogen activator inhibitor 1
PCAS – post-cardiac arrest syndrome
PNP – přednemocniční péče
PWH – Prince of Wales Hospital Score
ROC – receiver operating characteristics
PPV – pozitivní prediktivní hodnota
ROTEM – rotační tromboelastometrie
SD – směrodatná odchylka
Se – senzitivita
SI – šokový index
Sp – specificita
TASH – Trauma-Associated Severe Haemorrhage Score
TBI – traumatic brain injury
TF – tkáňový faktor

TFPI – tissue factor pathway inhibitor
TIC – traumatem indukovaná koagulopatie
TICSS – Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score
TK – krevní tlak
TKsys – systolický krevní tlak
tPA – tkáňový aktivátor plazminogenu
UPV – umělá plicní ventilace
VEM – viskoelastické metody
vWF – von Willebrandův faktor

2. Souhrn / Summary

Předmětem této disertační práce je problematika vzniku a časné diagnostiky získaného deficitu fibrinogenu u pacientů se závažným úrazem. Fibrinogen je klíčovým glykoproteinem koagulačního systému, který je v konečné fázi tvorby krevního koagula konvertován trombinem na nerozpustný fibrin – základní složku krevní sraženiny. Traumatem indukovaná koagulopatie je komplexní porucha krevní srážlivosti vznikající v důsledku rozsáhlého poškození tkání, traumatického šoku, aktivace sympatiko-adrenálního systému, dysregulace fibrinolýzy, stejně jako ztráty koagulačních faktorů krvácením, konzumpcí či jejich naředěním dilucí. K poruše hemokoagulace dále přispívají hypotermie, acidóza, hypokalcémie případně preexistující faktory na straně pacienta (např. antikoagulační nebo antiagregační léčba).

Získaný deficit fibrinogenu (hypofibrinogenemie) hraje důležitou roli v časné fázi traumatem indukované koagulopatie. Fibrinogen je první z koagulačních faktorů, který dosahuje klinicky významného poklesu své plazmatické koncentrace. Hypofibrinogenemie je asociovaná s velikostí krevní ztráty, potřebou masivní transfuze, morbiditou a mortalitou. Substitute fibrinogenu jedním ze základních opatření na podporu krevní srážlivosti u pacientů s traumatem indukovanou koagulopatií. Běžné způsoby detekce hypofibrinogenemie zahrnují standardní laboratorní stanovení plazmatické koncentrace fibrinogenu, nebo viskoelastické vyšetření point-of-care metodou. Obě tyto možnosti jsou zatíženy časovým intervalem potřebným k odběru vzorku krve, jeho vyšetření a interpretaci výsledku, což ve svém důsledku může oddálit detekci hypofibrinogenemie a zahájení substitute.

Tato práce ověřuje hypotézu, že pro diagnostiku závažné hypofibrinogenemie lze využít stanovení šokového indexu (tj. poměru systolického krevního tlaku a srdeční frekvence). U kohorty 264 pacientů se závažným úrazem byl vypočítán šokový index ze všech měření krevního tlaku v přednemocniční péči a z prvního měření na urgentním příjmu. Šokový index <1 vyloučil závažnou hypofibrinogenemii $<1,5 \text{ g.l}^{-1}$ s prediktivní hodnotou 97 % a správně klasifikoval 92 % pacientů. Tyto výsledky jsou srovnatelné s výkonem komplexnějších skórovacích systémů, které pro své stanovení vyžadují provedení laboratorních nebo zobrazovacích vyšetření.

This thesis deals with developing and early diagnostics of acquired fibrinogen deficiency in patients with severe trauma. Fibrinogen is an essential glycoprotein of the coagulation system, which is converted by thrombin into insoluble fibrin, the fundamental component of a blood clot, in the final stage of blood coagulum formation. Trauma-induced coagulopathy is a complex disorder of blood coagulation resulting from extensive tissue damage, traumatic shock, activation of the sympathoadrenal system, dysregulation of fibrinolysis, as well as loss of coagulation factors through bleeding, consumption or dilution of remaining dilutions. Hypothermia, acidosis, hypocalcemia, or preexisting factors on the patient's side (e.g., anticoagulant or antiplatelet therapy) also contribute to impaired haemocoagulation.

Acquired fibrinogen deficiency (hypofibrinogenemia) is vital in the early phase of trauma-induced coagulopathy. Fibrinogen is the first of the coagulation factors to achieve a clinically significant decrease in plasma concentration. Hypofibrinogenemia is associated with the magnitude of blood loss, the need for massive transfusion, morbidity and mortality. Fibrinogen replacement is one of the essential measures to promote blood coagulation in patients with trauma-induced coagulopathy. Common methods of detecting hypofibrinogenemia include standard laboratory determination of plasma fibrinogen level or viscoelastic examination by the point-of-care method. Both of these options are burdened by the time interval required to collect the blood sample, examine it, and interpret the result, which may delay the detection of hypofibrinogenemia and the initiation of replacement therapy.

This thesis tests the hypothesis that the determination of the shock index (i.e., the ratio of systolic blood pressure to heart rate) can be used to diagnose severe hypofibrinogenemia. In a cohort of 264 patients with severe trauma, the shock index was calculated from all blood pressure measurements in prehospital care and the first measurement in the emergency department. Shock index <1 excluded severe hypofibrinogenemia $<1.5 \text{ g.l}^{-1}$ with a predictive value of 97% and correctly classified 92% of patients. These results are similar to the performance of more complex scoring systems, which may require laboratory or imaging investigations for their calculation.

3. Úvod do problematiky

Úrazy představují celosvětově významnou příčinu morbidity i mortality populace. *The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* (GBD 2017) odhadla globální podíl úrazů na úmrtích na 8 % [1]. V České republice (ČR) a Evropské unii (EU) se v roce 2020 úrazy podílely na úmrtnosti z 2,9 % resp. 3,0 %. Podíl úrazů na úmrtí v populaci 15-44 let byl přitom několikanásobně vyšší (19,0 % resp. 16,9 %). Smrtí následkem úrazu byli více ohroženi muži než ženy [2]. Podíl úmrtí na úraz v ČR a EU v roce 2020 je uveden v Tabulce 1. Nejčastějším důvodem úmrtí na úraz je traumatické poranění mozku a nekontrolované krvácení [3,4].

Tabulka 1: Podíl úrazových příčin na úmrtích v roce 2020 v ČR a EU

	Úmrtnost v roce 2020 (celá populace)					
	Muži [n]	Úrazy-Muži [%]	Ženy [n]	Úrazy-Ženy [%]	Celkem [n]	Úrazy-Celkem [%]
Všechny příčiny (CZ)	66 490	N/A	62 600	N/A	129 090	N/A
Úrazové příčiny (CZ)	2 369	3,6%	1 386	2,2%	3 755	2,9%
Všechny příčiny (EU)	2 606 255	N/A	2 574 953	N/A	5 181 208	N/A
Úrazové příčiny (EU)	87 824	3,4%	65 702	2,6%	153 526	3,0%

	Úmrtnost v roce 2020 (populace 15-44 let)					
	Muži [n]	Úrazy-Muži [%]	Ženy [n]	Úrazy-Ženy [%]	Celkem [n]	Úrazy-Celkem [%]
Všechny příčiny (CZ)	2 189	N/A	945	N/A	3 134	N/A
Úrazové příčiny (CZ)	487	22,2%	108	11,4%	595	19,0%
Všechny příčiny (EU)	76 977	N/A	33 501	N/A	110 478	N/A
Úrazové příčiny (EU)	15 643	20,3%	3 048	9,1%	18 691	16,9%

Zdroj dat: Causes of death - deaths by country of residence and occurrence. In: Eurostat data browser [online]. Eurostat 2023. [vid. 13. 04. 2023]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH_CD_ARO__custom_6117957/default/table?lang=en&page=time:2019

Prodloužení koagulačních časů u pacientů v pokročilém traumatickém šoku poprvé rozsáhleji popsal v roce 1969 Simmons na kohortě 240 vojáků se střelným poraněním během války ve Vietnamu [5]. Brohi a MacLeod následně v roce 2003 nezávisle na sobě popsali koagulopatii u pacientů s úrazem jako vlastní nozologickou jednotku přítomnou přibližně u jedné čtvrtiny pacientů se závažným úrazem a spojenou s až čtyřnásobně vyšší mortalitou při porovnání skupin pacientů se stejným *Injury Severity Score* (ISS). Popsaná porucha krevní srážlivosti nekorelovala s množstvím podaných náhradních roztoků, nebyla spojená s podáním léčiv ovlivňujících krevní srážlivost ani s mechanismem úrazu [6, 7].

Současná koncepce traumatem indukované koagulopatie (TIC) předpokládá zapojení několika patofyziologických a iatrogenních mechanismů – konzumpce koagulačních faktorů, zvýšenou hladinu katecholaminů vedoucí k poškození endotelu a autoheparinizaci, dysfunkci krevních destiček, zvýšení aktivity aktivovaného proteinu C (APC), hyperfibrinolýzu, acidózu, hypotermii a hemodiluci v důsledku objemové terapie a autodiluce intersticiální tekutinou [8]. Pacienti s TIC vykazují více dnů na jednotce intenzivní péče (JIP), více dnů s potřebou umělé plicní ventilace (UPV), vyšší výskyt syndromu multiorgánové dysfunkce a významně vyšší nemocniční úmrtnost [9].

Fibrinogen je konečným elementem koagulační kaskády s normální koncentrací v plazmě v intervalu 1,8–4,2 g.l⁻¹, což představuje nejvyšší koncentraci ze všech koagulačních faktorů. V organismu plní fibrinogen následující funkce: 1) slouží jako substrát pro tvorbu fibrinové sraženiny, 2) váže krevní destičky a podporuje jejich agregaci, 3) poskytuje podklad pro vazbu trombinu i proteinů fibrinolytického systému, 4) podílí se na hojení ran. V místě poranění cévní stěny je fibrinogen trombinem konvertován na nerozpustný fibrin – elementární součást krevního koagula. Fibrinogen jako první z koagulačních faktorů dosahuje během vývoje TIC klinicky významné nízké hladiny. Hypofibrinogenemie je spojena s vyšší krevní ztrátou, vyšším počtem transfuzí a koreluje s horším klinickým výsledkem u pacientů se závažným úrazem [10–14].

Koncentrace fibrinogenu v plazmě se obvykle stanovuje pomocí Claussova testu v nemocniční laboratoři. To může být v kontextu péče o pacienta se závažným úrazem časově neúměrně náročné, neboť dostupnost výsledku vyšetření může být až 45 minut nebo déle [15–17]. Jako metoda řešící problém doby standardního laboratorního zpracování vzorku bylo zavedeno viskoelastické vyšetření prostřednictvím rotační tromboelastometrie.

Viskoelastické testy krevní srážlivosti jsou testy plné krve prováděné nejčastěji na místě poskytování péče (*point-of-care*). Postupně se staly významnou metodou pro hodnocení krevní srážlivosti při transplantaci jater, v kardiochirurgii nebo v úrazové chirurgii [18]. Toto vyšetření nicméně vyžaduje vlastního operátora, odběr krevního vzorku je spojen s možným časovým zdržením chirurgického ošetření krvácení, případně nemusí být v prostředí s omezenými zdroji či hromadného výskytu poraněných k dispozici vůbec. Tyto vlastnosti mohou omezovat široké využití této metody, zpozdit rozpoznání hypofibrinogenemie a zároveň jsou zatím zcela nedostupné v přednemocničním prostředí.

Fibrinogen může být v rámci terapie substituován několika způsoby – podáním koncentráту fibrinogenu, krevní plazmy, kryoprecipitátu nebo plné krve. Optimální hladina pro zahájení substituce není jednoznačně známa. Podle dat z laboratorního modelu je tvorba krevní sraženiny omezena již při jeho plazmatické koncentraci $<2,0 \text{ g.l}^{-1}$. Hagemo ve své studii popsal, že již hodnoty fibrinogenu nižší než $2,29 \text{ g.l}^{-1}$ (přestože stále ve standardním rozmezí) jsou spojeny s horším klinickým výsledkem [12]. Aktuální šesté vydání *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma* doporučuje zahájení suplementace fibrinogenu v případě, že jeho koncentrace v plazmě je nižší než $<1,5 \text{ g.l}^{-1}$, pokud je zároveň přítomno klinicky významné krvácení (*major bleeding*) [19].

Koncentrace fibrinogenu v plazmě pacientů se závažným úrazem negativně koreluje se stupněm šoku hodnoceného dle deficitu bází, nízkého systolického krevního tlaku, nebo zvýšení srdeční frekvence [9, 15, 20, 21]. Šokový index (SI) – poměr srdeční frekvence a systolického krevního tlaku popsaný prvně v roce 1967 predikuje u pacientů s úrazem potřebu podpory hemokoagulace, potřebu krevních transfuzí i riziko úmrtí. Podobné vlastnosti šokový index vykazuje též u pacientek s masivním krvácením v porodnictví [22–29]. Retrospektivní analýza kohorty 16305 pacientů se závažným úrazem prokázal pozitivní asociaci mezi šokovým indexem a stupněm traumatického šoku hodnoceného dle deficitu bází. S prohlubujícím se šokem byl zároveň spojen pokles počtu trombocytů a snížená hodnota Quickova testu vyjádřená v procentech. Současně narostla hodnota sérového laktátu a množství podaných jednotek krevní plazmy [30]. Další studie prokázala asociaci šokového indexu a množství podaných jednotek transfuzí [25]. Uvedené výsledky podporují hypotézu, že TIC a míra její pokročilosti koreluje s intenzitou traumatického šoku.

Včasná a cílená léčba koagulopatie způsobené úrazem pomocí koncentrátů koagulačních faktorů snižuje potřebu krevních přípravků a výskyt multiorganového selhání a překonává zároveň logistické problémy spojené s použitím čerstvě zmražené plazmy nebo kryoprecipitátu. Koncentrát fibrinogenu má příznivý bezpečnostní profil a standardizovaný obsah fibrinogenu a jeho využití k substituci v rámci TIC je proveditelné a bezpečné [31–33]. Kromě nemocničního využití byla cílená podpora koagulace předmětem výzkumu též v přednemocničním prostředí [34]. Pilotní studie FInTIC ukázala, že přednemocniční podání koncentráту fibrinogenu u pacientů s velkým traumatickým krvácením je spojeno se zvýšenou pevností sraženiny při přijetí pacienta do nemocnice (dle hodnocení viskoelastickým testem FIBTEM) [35].

Z pohledu problémů časné (v rámci minut od příjmu pacienta) cílené substituce fibrinogenu, resp. možnosti jeho substituce již v podmínkách přednemocniční péče zůstává základním problémem identifikace pacientů s rizikem nebo s přítomností hypofibrinogenemie [36]. Z technického pohledu by ideální test měl být snadno proveditelný a interpretovatelný a neměl by prodlužovat dobu, která uplyne mezi úrazem a dosažením kontroly krvácení. Test by měl být založen pouze na technologii přítomné v prostředí poskytování urgentní péče (včetně péče přednemocniční). Měl by být také dostatečně robustní, aby odolal prostředí (např. širokému intervalu okolní teploty a vlhkosti při provozu). Žádná taková *point-of-care* technologie není v současné době k dispozici, což činí detekci rizika hypofibrinogenemie v řádu minut univerzálně nedostupnou.

4. Cíle disertační práce

Předkládaná disertační práce reaguje na absenci univerzálně dostupného a jednoduchého nástroje pro detekci získané hypofibrinogenemie u pacientů se závažným úrazem. Pro tento účel vychází ze skutečnosti, že oběhový (traumatický) šok je jednou z hlavních patofyziologických příčin vzniku TIC. Protože hloubka oběhového šoku může být hodnocena podle poměru srdeční frekvence a systolického krevního tlaku (tzv. šokový index), tato práce ověřuje hypotézu, že šokový index lze využít pro detekci získaného deficitu fibrinogenu v časně fázi ošetření pacienta se závažným úrazem a stanovuje jeho efektivitu jakožto diagnostického testu v detekci hypofibrinogenemie.

Práce je členěna do dvou částí. V první části je provedeno shrnutí patofyziologie získaného deficitu fibrinogenu a současných možností jeho časně detekce u pacientů se závažným úrazem jakožto základního předpokladu pro jeho cílenou substituci. Druhou částí práce je originální výzkum, který na kohortě 264 pacientů hodnotí možnost využití šokového indexu pro časnou detekci hypofibrinogenemie v podmínkách iniciálního ošetření pacienta se závažným úrazem, včetně přednemocniční péče. Zjištěné skutečnosti pak zasazuje do kontextu dalších metod určených pro predikci hypofibrinogenemie nebo traumatem indukované koagulopatie. Výsledky klinické studie byly zároveň v roce 2023 publikovány v *Journal of Clinical Medicine* [37].

5. Teoretická část

5.1. Fyziologie hemostázy

Primárním cílem hemostázy je vytvoření krevního koagula složeného z fibrinu a krevních destiček v místě poranění cévní stěny. Tím je omezeno či zastaveno krvácení, které by jinak v závislosti na svém rozsahu a lokalizaci vedlo ke kaskádě jevů potenciálně ohrožujících život organismu – zejména snížení transportní kapacity krve pro kyslík, snížení intravaskulární náplně, srdečního předtížení, tepového i minutého objemu srdečního a k následnému rozvoji oběhového šoku. Pokračující, byť absolutním objemem malé, krvácení do uzavřené nitrolební dutiny pak nese nebezpečí významného nárůstu nitrolebního tlaku, omezení průtoku krve mozkovou tkání a jejím následným poškozením. V extrémním případě může dojít k rozvoji nitrolebních herniačních syndromů. Obdobně může dojít k expanzivnímu chování hematomu i v dalších uzavřených dutinách – perikardu, páteřním kanálu nebo při velké krevní ztrátě v dutině hrudní, případně v uzavřených fasciálních prostorech (*compartment syndrom*).

Efektivní hemostáza předpokládá na jednu stranu rychlou aktivaci koagulace v místě poranění cévní stěny s následným rychlým vznikem krevního koagula. Tento proces na stranu druhou musí zůstat lokalizován na místo poranění, neboť generalizovaná aktivace krevní srážlivosti by vedla k poškození ostatních orgánů a tkání v důsledku tvorby (mikro)trombů a případně k následnému vyčerpání dostupného množství koagulačních faktorů a krevních destiček. Na konci takového procesu by pak bylo zvýšení krvácivosti (podobně jako v případě diseminované intravaskulární koagulace či trombotické trombocytopenické purpury). Hemostáza je proto za normálních okolností přísně regulována rovnováhou pro- a proti-koagulačních mechanismů tak, aby k její aktivaci a tvorbě sraženiny docházelo toliko v místě poranění cévní stěny a nikde jinde.

Z pohledu rozsáhlé krevní ztráty platí, že množství koagulačních faktorů a krevních destiček v organismu jsou konečná a jejich účinnost závisí do jisté míry na jejich koncentraci v plazmě. Tento vztah není lineární a je vyjádřen zejména v případech, kdy je jejich koncentrace nízká. Doplnění zásob koagulačních faktorů z vnitřních zdrojů organismu není v akutní fázi možné, neboť se jedná ve většině případů o bílkoviny, jejichž syntéza a uvolnění je možná až v časovém horizontu přesahujícím akutní ošetření pacienta se život

ohrožujícím krvácením. Koncentrace vyjadřuje množství dané látky v objemové jednotce rozpouštědla a není tedy absolutním ukazatelem množství látky v roztoku. Z tohoto důvodu závisí koncentrace (a tedy do jisté míry i účinnost) koagulačních faktorů nejen na její původní úrovni v okamžiku poranění, ztrátě krve a spotřebě během koagulačního procesu, ale také na množství a typu podávaných intravenózních tekutin a obsahu (koncentraci) koagulačních faktorů v nich.

Hemostázu lze schematicky rozdělit do čtyř základních funkcí – vazokonstrikci, vznik krevního koagula v místě poškození cévní stěny, zamezení propagace koagulace mimo toto místo a rozpuštění již vzniklé krevní sraženiny (fibrinolýza). Teorie buněčně mediované hemostázy předpokládá, že klíčovou úlohu při regulaci a lokalizaci sehrávají buněčné elementy, přičemž nejdůležitějšími prvky jsou krevní destičky a buňky cévního endotelu. Model předpokládá, že tvorba koagula probíhá ve třech vzájemně se překrývajících fázích (iniciace, amplifikace a propagace) [38].

K iniciaci procesu srážení krve dochází na buňkách nesoucích tkáňový faktor (TF). Jde o transmembránový protein exprimovaný na buňkách mimo krevní řečiště stejně jako na epitelech, povrchu orgánů, ve tkáni mozkového kortexu, srdce či glomerulů ledvin. TF je též exprimován na adventicii krevních cév. Platí, že za normálních okolností se krev do kontaktu s tkáňovým faktorem nedostává. Distribuci tkáňového faktoru v jednotlivých tkáních shrnuje Tabulka 2 adaptovaná ze studie Drake a kol. [39].

Tabulka 2: Exprese tkáňového faktoru v lidských tkáních

Kůže	Epidermis	+++
	Dermis	–
Střevo	Mukóza	+++
	Submukóza	–
	Hladká svalovina	V (+)
Cévy	Intima	–
	Médie	V (+)
	Adventitie	++
	Kapiláry	–
Srdce	Myokard	+++
	Endokard	–
	Srdeční chlopně	–
Plíce	Bronchiální mukóza	++
	Bronchiální submukóza	–
	Alveolární septa	+
	Alveolární epiteliální buňky	++
	Alveolární makrofágy	V (++)
Mozek	Meningy	+
	Mozkový kortex	+++
Ledviny	Glomeruly	+++
	Tubuly	–
	Interstitium	–
Slezina	Pouzdro	++
	Trabekuly	+++
	Bilrothovy provazce	–
	Lymfatická tkáň	–
Játra	Hepatocyty	+
	Kuppferovy buňky	–
	Epitel biliárních duktů	–
Nadledviny	Kůra	–
	Dřeň	+
Periferní nervy	Schwannovy buňky	++
	Axony	–
Kosterní svaly	Myocyty	–
	Perimyrium	–

Legenda: – nepřítomný; + slabá intenzita; ++ střední intenzita; +++ vysoká intenzita; V variabilně přítomný (s intenzitou v závorce); adaptováno z ref. [39].

Tkáňový faktor kolem krevních cév je i v základním stavu (tj. bez přítomnosti poranění) v malé míře navázán na koagulační faktor VII (FVII) čímž dochází k jeho aktivaci. Komplex TF/FVIIa následně katalyzuje aktivaci malých množství faktorů X (FX) a IX (FIX). Aktivovaný faktor X (FX) interaguje s faktorem V (FV) za vzniku protrombinázového komplexu. Základní míra aktivace koagulační kaskády v okolí krevních cév i bez přítomnosti jejich poranění zajišťuje připravenost systému na rychlou reakci v případě kontaktu s krví [38].

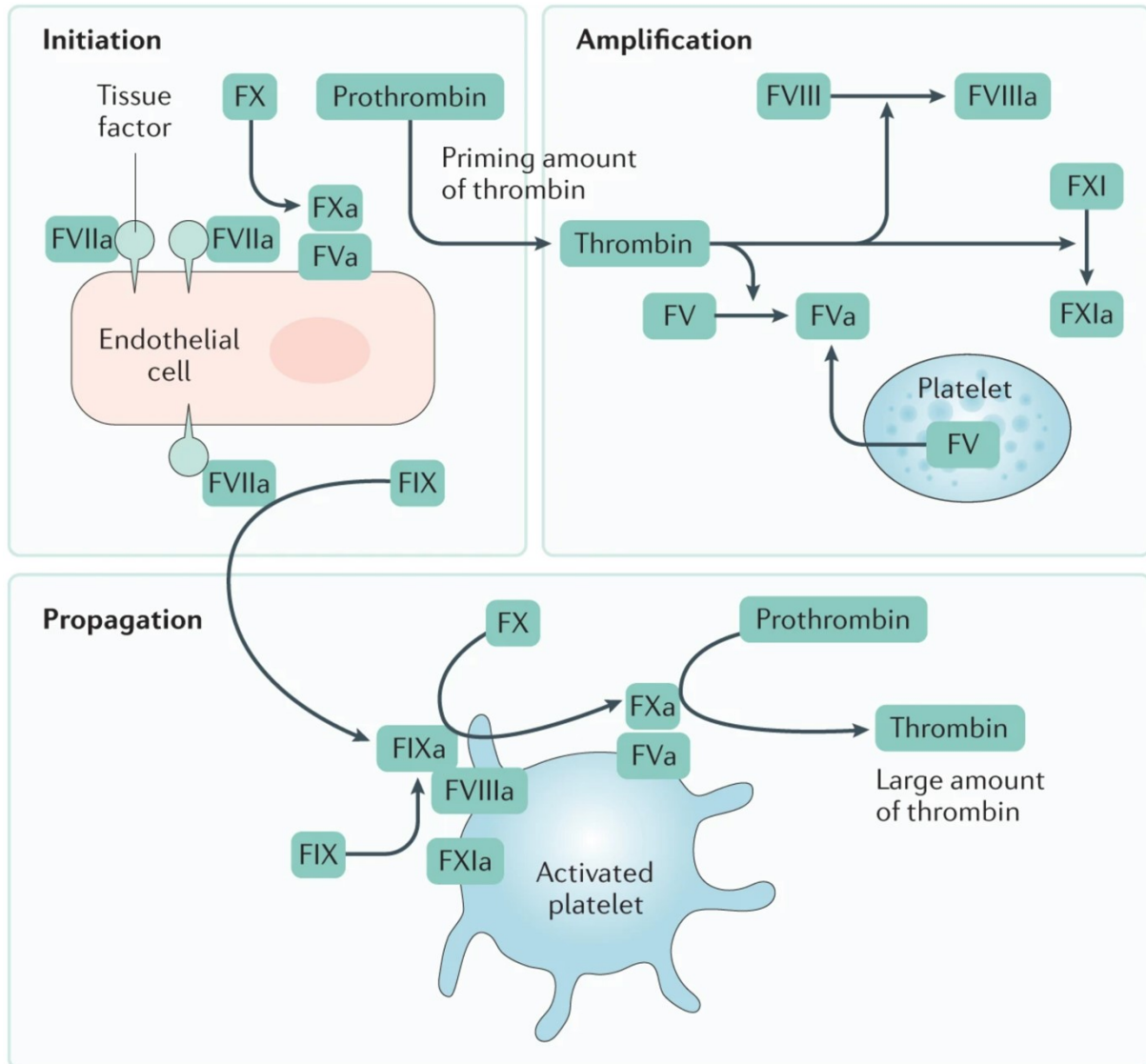
Porušení cévní stěny umožní interakci proteinů plazmy s buňkami mimo cévní systém, které exprimují TF. V plazmě přítomný Faktor VII se pevně naváže na buněčný TF a následně je rychle aktivován přítomnými proteázami na FVIIa. Komplex FVIIa/TF následně aktivuje faktor X a faktor IX. Aktivovaný faktor X (FXa) následně aktivuje plazmatický faktor V (FVa). FXa vázaný na buňce se následně může spojit s FVa a vytvářet malé množství trombinu, který sehraje důležitou roli při následné aktivaci trombocytů a faktoru VIII během amplifikační fáze. Aktivita FXa je lokalizována pouze na povrch trombocytu, protože mimo něj je rychle inhibována pomocí *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI) nebo antitrombinem [38].

Při poškození cévní stěny dochází ke kontaktu krevních destiček a komplexu koagulačního faktoru VIII (FVIII) a von Willebrandova faktoru (vWF) s kolagenem a ostatními složkami extracelulární matrix. Krevní destičky po adhezi uvolňují adenosin difosfát (ADP), který napomáhá aktivaci dalších destiček. Potentním aktivátorem trombocytů je i již přítomný trombin generovaný v malé míře na perivaskulárních buňkách nesoucích TF (viz výše). Nejvíce aktivované jsou přítom krevní destičky, které jsou v přímém kontaktu s extracelulární matrix a zároveň s trombinem, tedy trombocyty, které do kontaktu s poraněním přijdou jako první. Takto aktivované trombocyty poskytují povrch pro pozitivní zpětnovazebnou amplifikaci původního prokoagulačního stimulu a ze svých granul uvolňují na povrch FVa. Trombin štěpí komplex vWF/FVIII za vzniku aktivovaného FVIII (FVIIIa), který zůstává navázán na povrchu trombocytu. Výsledkem amplifikační fáze jsou aktivované trombocyty, které mají na svém povrchu navázány FVa a FVIIIa [38].

V propagační fázi krevního srážení komplex FIXa/FVIIIa aktivuje FX z krevní plazmy na FXa na povrchu krevních destiček. FXa následně v komplexu s FVa spouští rozsáhlou tvorbu trombinu. Takto vytvořené množství trombinu je dostatečné pro polymerizaci fibrinogenu na fibrin a stabilizaci vznikajícího krevního koagula fibrinovou sítí. Trombin

dále aktivuje koagulační faktor XIII (FXIII) zodpovědný za další stabilizaci fibrinové sítě pomocí kovalentních vazeb mezi jednotlivými vlákny fibrinu [38].

Popsané tři fáze procesu srážení krve shrnuje přehledně grafika na Obrázku 1.



Obrázek 1: Fáze iniciace, amplifikace a propagace při tvorbě krevního koagula

Převzato z ref. [38] s laskavým svolením Springer Nature.

Receptory na povrchu buněk jsou jedním ze systémů zajišťujících, že krevní koagulace bude omezena pouze na místo poranění. Další bariéru, bránící nekontrolovanému srážení krve vedoucímu k trombóze nebo diseminované intravaskulární koagulaci (DIC), představuje systém plazmatických proteinů – antitrombin, TFPI, protein C a protein S.

Antitrombin (AT) inhibuje téměř všechny koagulační proteázy. Jeho účinnost je vyšší v přítomnosti heparinu podobných molekul. Koagulační faktory vázané na povrch buněk jsou vůči působení antitrombinu méně citlivé. Přítomnost AT v plazmě tedy pomáhá omezit aktivitu koagulačních faktorů na povrch buněk. Výjimku tvoří povrch buněk endotelu cév, kde AT v komplexu s heparansulfátem přispívá k antikoagulačním vlastnostem cévního endotelu.

Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) je přímým inhibitorem FXa a v komplexu s ním je též schopen inhibovat FVIIa/TF komplex stojící na počátku koagulační kaskády. Podobně jako antitrombin je efektivní v plazmě, a tedy limituje aktivitu FXa na povrch buněk a je součástí povrchu endoteliálních buněk, kde přispívá k jejich přirozeně antikoagulačním vlastnostem [38].

Dalším systémem zajišťujícím antikoagulační vlastnosti endoteliálních buněk je komplex proteinů C a S. Buňky endotelu na svých membránách exprimují transmembránové receptory pro protein C (*Endothelial Protein C Receptor*, EPCR) a trombomodulin. Trombin, unikající z místa poranění cévní stěny je zachycen trombomodulinem. Protein C cirkulující v plazmě se naváže na EPCR, je aktivován komplexem trombin-trombomodulin a v této formě dále inaktivuje FVa a FVIIIa na povrchu endotelu. Protein S při této reakci slouží jako kofaktor [38]. Význam proteinu C v časně fázi TIC bude diskutován v dalším textu.

Fibrinolýza je proces působící proti tvorbě krevní sraženiny, v rámci kterého jsou fibrinová vlákna rozpouštěna za vzniku degradačních produktů fibrinu. Primárním spouštěčem fibrinolýzy je tkáňový aktivátor plazminogenu (*tissue plasminogen activator*, tPA), který aktivuje cirkulující zymogen plazminogen na aktivní plazmin. Tkáňový aktivátor plazminogenu je syntetizován endoteliálními buňkami. Plazmin štěpí fibrinová vlákna na degradační produkty fibrinu (FDP), čímž rozpouští krevní sraženinu. Fibrinolýza koagula je za normálních okolností zpomalena vazbou antiplazminu na FXIII, který je součástí krevní sraženiny stabilizující fibrinová vlákna. Dynamika fibrinolýzy může být terapeuticky manipulována oběma směry – podáním tPA (altepláza) nebo jeho analogů je urychlena, podání

antifibrinolytik (např. tranexamové kyseliny) naopak přeměnu plazminogenu na plazmin inhibuje [38].

5.2. Role fibrinogenu v hemostáze

Fibrinogen je glykoprotein produkovaný játry s denní produkcí 1,7–5,0 g a rezervní kapacitou pro až 20násobné zvýšení [40, 41]. Zánětlivé mediátory způsobují expresi mRNA fibrinogenových řetězců i v buňkách mimo játra. Tato produkce fibrinogenu mimo játra pravděpodobně souvisí s hojením ran, ale není jasné, zda a případně jak přispívá k množství fibrinogenu v plazmě. Malé množství fibrinogenu je také uloženo v alfa granulích krevních destiček [42, 43]. Funkce fibrinogenu je závislá též na post-translačních modifikacích jeho molekuly [44].

Fibrinogen má plazmatický poločas 4 dny, přičemž denně je katabolizováno přibližně 25 % cirkulujícího fibrinogenu v plazmě. Existují tři způsoby konzumpce, resp. degradace fibrinogenu, které spolu s rychlostí syntézy ovlivňují jeho koncentraci v plazmě a dostupnost jako substrátu pro hemostázu. Tyto způsoby jsou: 1) katabolismus fibrinogenu, 2) tvorba fibrinu, 3) fibrinogenolytická aktivita v krevním řečišti. Za fyziologických podmínek představuje spotřeba koagulací a fibrinogenolýzou méně než 3 % celkového katabolismu fibrinogenu [45, 46].

Hlavní rolí fibrinogenu při srážení krve je trombinem katalyzovaná prostorově omezená přeměna rozpustného fibrinogenu na nerozpustnou fibrinovou síť. Enzymatické odštěpení fibrinopeptidů A a B trombinem iniciuje polymerizaci fibrinu, čímž vzniká fibrinový monomer [47]. Fibrinové monomery se navzájem vážou a vytvářejí protofibrily, které se dále propojují do fibrinových vláken. Trojrozměrná síť krevního koagula dále vzniká díky větvení vláken [48].

Pevnost fibrinové sraženiny zvyšují kovalentní vazby mezi jednotlivými vlákny katalyzované koagulačním faktorem XIII. Aktivovaný faktor XIII (FXIIIa) v plazmě se objevuje již při přeměně pouhých 1-2 % fibrinogenu na fibrinové polymery. Faktor XIIIa se dále váže na další proteiny k fibrinu, včetně alfa 2-antiplazminu, inhibitoru aktivátoru plazminogenu typu 2 (PAI-2) a fibronektinu [49, 50].

Fibrinogen a fibrin se vážou na integriny i další receptory na krevních destičkách a endoteliálních buňkách. Slouží jako spojovací prvek mezi buňkami a poskytují kostru pro

migraci buněk. Fibrin také podporuje zánět a angiogenezi prostřednictvím interakcí s leukocyty a endotelovými buňkami. Fibrinogen se váže na aktivovanou formu integrinu $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (destičkový glykoprotein GPIIb/IIIa). Endotelové buňky se přichycují k fibrinu nebo povrchově fixovanému fibrinogenu pomocí integrinu $\alpha\text{v}\beta\text{3}$, intracelulární adhezivní molekuly typu 1 (ICAM-1) a vaskulárního endotelového kadherinu [51].

Fibrinogen a fibrin hrají zásadní roli též v procesu aktivace a regulace fibrinolýzy. Na obou molekulách se nacházejí vazebná místa pro plazminogen, tkáňový aktivátor plazminogenu i antiplazmin. Fibrin i fibrinogen samy o sobě fungují jako kofaktory pro aktivaci plazminogenu pomocí tPA. Dochází tak k propojení procesu tvorby a degradace fibrinu [52]. Vazba tPA a plazminogenu na fibrinogen či fibrin je rovněž nezbytná pro zvýšení rychlosti tPA zprostředkované přeměny plazminogenu na plazmin [53]. Tvorba fibrinu vede k přibližně tisícínásobnému zvýšení aktivity plazminu s následnou zvýšenou degradací fibrinogenu i fibrinu. Díky stabilizaci fibrinových vláken pomocí kovalentních vazeb zprostředkovaných koagulačním faktorem XIII je fibrin degradován plazminem podstatně pomaleji než fibrinogen. Antifibrinolytika (včetně kyseliny tranexamové využívané v terapii TIC) brání vazbě tPA a plazminogenu na fibrin, čímž působí proti fibrinolýze a chrání vznikající krevní sraženinu [54].

5.3. Získané poruchy množství a funkce fibrinogenu

Deficit fibrinogenu vzniká na podkladě dysfibrinogenemie, kdy je normální koncentrace proteinu spojená s jeho narušenou funkcí v důsledku jiného patologického procesu a hypofibrinogenemie, kdy normálně funkční fibrinogen je v plazmě v nižší než normální koncentraci, díky čemuž není schopen plně dostát svým fyziologickým funkcím. Obě příčiny zároveň mohou koexistovat (tj. snížené množství abnormálně funkčního fibrinogenu).

Nejčastější příčinou dysfibrinogenemie jsou jaterní onemocnění. Vyskytuje se u většiny pacientů s jaterní cirhózou, akutní nebo chronickou hepatitidou, nebo u pacientů s metastatickým postižením jater. Při rutinním laboratorním vyšetření se dysfunkce fibrinogenu projeví nejčastěji prodloužením trombinového času. Koncentrace fibrinogenu v plazmě (stanovená imunologickou metodou závisící na absolutním počtu molekul bez ohledu na jejich funkčnost) může být normální. Dysfunkční fibrinogen je charakterizován větším obsahem reziduí sialové kyseliny a z toho vyplývajícím defektem polymerizace. V případě,

že jsou rezidua sialové kyseliny odstraněna, dochází k obnově schopnosti polymerizace a úpravě trombinového času. Další příčiny získané dysfibrinogenemie zahrnují karcinom ledvin a obstrukci žlučových cest [55–58].

Hypofibrinogenemie je důsledkem snížené syntézy, zvýšené spotřeby fibrinogenu nebo jeho diluce. Pacienti s jaterním selháním při dekompenzované jaterní cirhóze mohou mít nízkou hladinu fibrinogenu v důsledku snížené schopnosti proteosyntézy v selhávajících játrech nebo též v důsledku zvýšené konzumpce při diseminované intravaskulární koagulaci. Popis TIC jako příčiny hypofibrinogenemie je součástí kapitoly 3.5.

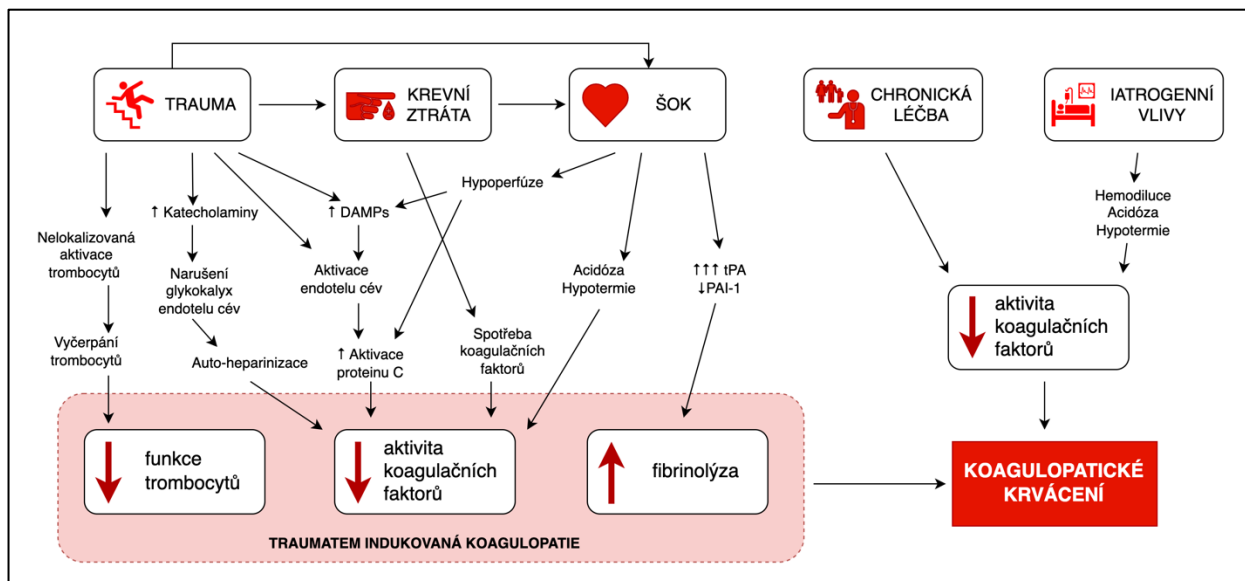
Fibrinogen je rovněž pozitivním reaktantem akutní fáze. Jeho molekula (případně její odštěpené části) hrají roli v angiogenezi, migraci a proliferaci buněk, imunosupresi a regulaci cévního tonu [59].

5.4. Traumatem indukovaná koagulopatie

Koagulopatie u pacientů se závažným úrazem, je komplexní porucha zahrnující dva etiologické okruhy příčin. Prvním je vlastní porucha krevní srážlivosti vyvolaná úrazem a jeho patofyziologickými důsledky (traumatický šok), druhým pak je iatrogenní koagulopatie způsobená intervencemi v rámci léčby pacienta a preexistující faktory na jeho straně (chronická medikace, věk) [60]. Rozsáhlé poškození tkání a/nebo traumatický šok krevní srážlivost ovlivňují komplexně a na řadě stupňů. Na patofyziologii se podílí excesivní tvorba trombinu, zvýšená aktivace proteinu C, aktivace, narušení a případně degradace endotelu cév, porucha funkce krevních destiček, snížení funkce koagulačních faktorů v důsledku (auto)diluce, hypotermie a acidózy, dysregulace fibrinolýzy a deplece fibrinogenu, případně kalcia. Termín *trauma-induced coagulopathy* byl poprvé použit v roce 2010 k obecnému souhrnnému označení abnormální krevní srážlivosti vzniklé v důsledku úrazu [61].

Efekt TIC na hemostázu je typicky charakterizován snížením koagulace v časných hodinách po úrazu (časná TIC), který následně přechází to fáze hyperkoagulace ohrožující pacienta vznikem tromboembolické nemoci, resp. mikrotrombózami a orgánovým selháním (pozdní TIC) [61–64].

Komplexní patofyziologii TIC schematicky shrnuje Obrázek 2.



Obrázek 2: Souhrn patofyziologie TIC

Zkratky: DAMPs, *damage-associated molecular patterns*; PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*; tPA, *tissue plasminogen activator*. Volně podle ref. [8].

Úraz a následné narušení integrity cévního řečiště dostává do kontaktu krev a tkáňový faktor a aktivuje hemostázu. Malé množství trombinu vzniklé během fáze iniciace proteolyticky aktivuje koagulační faktory XI, V a VIII s následným amplifikací a propagací tvorby trombinu. Tvorba trombinu může být narušena dilucí v důsledku volumoterapie nebo rychlou konzumpcí koagulačních faktorů v časné fázi rozvoje TIC, acidózou či hypotermií, které obě snižují aktivitu proteinů koagulační kaskády [61, 65, 66].

Rozsáhlé poškození tkání způsobené mechanickým účinkem absorbované energie při tupém traumatu či střelných/střepinových poraněních způsobuje rychlé uvolnění látek ze skupiny *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) a mikročastic. Ty aktivují koagulaci, stimulují zánět a akcelerují spontánní tvorbu trombinu s navázanou konverzí fibrinogenu na fibrin v krevním řečišti a potenciálem rozvoje konzumpční koagulopatie [67]. DAMPs je souhrnné označení skupiny intracelulárních součástí zahrnujících mj. fragmenty DNA, DNA-vázající proteiny a mitochondriální DNA. DAMPs dále negativně ovlivňují funkci krevních destiček [68–72]. Příspěvek poškození tkání může být rozdílně vyjádřen v závislosti na jejich specifickém složení. Traumatické poškození mozku (*traumatic brain injury*, TBI) vede k uvolnění velkého množství prokoagulačně působících fosfolipidů a mikročastic mozkové tkáně [73]. Plíce, slinivka břišní a orgány močopohlavního systému zase obsahují velké množství tPA [61].

Komplexy trombin-trombomodulin, vznikající na povrchu endoteliálních buněk v důsledku přítomnosti trombinu unikajícího z místa vznikající krevní sraženiny, katalyzují vznik aktivovaného proteinu C (APC). APC plní v organismu řadu funkcí. Z pohledu časné fáze TIC jsou zásadní jeho antikoagulační účinky spojené s inaktivací FVa a FVIIIa působící na aktivitu trombinu jako negativní zpětná vazba. APC dále snižuje aktivitu aktivátoru inhibitoru plazminogenu 1 (*plasminogen activator inhibitor – 1*, PAI-1). Snižená aktivita PAI-1 facilituje fibrinolýzu, neboť poměr antifibrinolytického PAI-1 a fibrinolytického tPA je vychýlen ve prospěch tPA. Poměr PAI-1 a tPA je dále ovlivněn uvolněním tPA z Weibel-Paladeho granulí buněk endotelu cév v důsledku aktivace sympatoadrenálního systému [61, 65]. Howard et. al. v prospektivní studii na vzorku 203 pacientů se závažným úrazem prokázali, že hladina APC koreluje se závažností šoku posuzovanou dle deficitu bází a tíží úrazu hodnocenou dle ISS. Hladina APC zároveň inverzně korelovala s hladinou prokoagulačních FVa a FVIIIa a pozitivně korelovala s profibrinolytickým tPA a množstvím D-dimerů dokládajícím rozsah proběhnuvší fibrinolýzy. Míra aktivace proteinu C posuzovaná podle poměru protein C/APC při příjmu pacienta byla spojena s vyšší pravděpodobností vzniku ventilátorové pneumonie, poškození plic (*lung injury*), multiorgánového selhání a 2,1násobným zvýšením rizika úmrtí [74]. Koncept APC jako hlavního motoru TIC nicméně není přijímán bezvýhradně [61, 65].

Endotelová výstelka krevních cév za normálních okolností brání aktivaci koagulace na nepoškozených částech cévního řečiště. Vysoké koncentrace endogenního adrenalinu v plazmě pacientů jsou spojeny s prodloužením standardních koagulačních testů (aktivovaný parciální tromboplastinový čas, aPTT) a se závažností úrazu. Plazmatické hladiny adrenalinu pozitivně korelují s markerem poškození endoteliálního glykokalyx syndecanem-1. Uvolnění heparinu podobných látek (heparan-sulfát) může vést k autoheparinizaci pacienta a souvisejícímu defektu krevní koagulace. Endotel dále plní výše popsanou roli v aktivaci proteinu C a exocytóze Weibel-Paladeho granulí. Poškození endotelu v rámci závažného úrazu (*endotheliopathy of trauma*, EOT) je charakteristické ztrátou bariérové funkce, adhezí leukocytů, ztrátou antikoagulačních vlastností a možným následným rozvojem mikro a makrotrombóz [61].

Poškození endotelu s následnou alterací hemokoagulace mediované vysokou hladinou katecholaminů a dokumentované zvýšenými hladinami markerů jako je syndecan-1 a solubilní

trombomodulin je společné pro TIC i další nozologické jednotky – *post cardiac arrest syndrom* (PCAS), sepsi a infarkt myokardu. Pro tento unifikující patofyziologický mechanismus byl navržen název *Shock Induced Endotheliopathy* (SHINE) [75]. Narušení endoteliálního glykokalyxu je vedle CNS-vaskulárního *couplingu* a integrity mitochondrií rovněž klíčovou komponentou recentně publikované hypotézy SHOT (*System Hypothesis of Trauma*) [76].

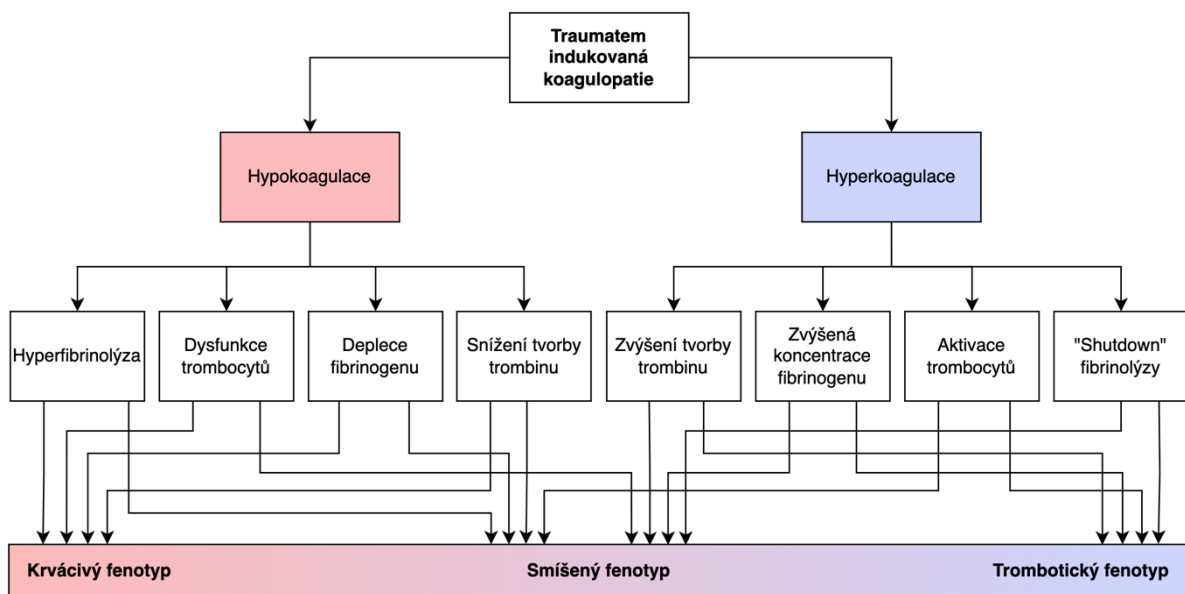
Porucha funkce krevních destiček se vyskytuje až u poloviny pacientů se závažným úrazem. Přestože pacienti s TIC nemusí mít v časně fázi trombocytopenii, funkce trombocytů je snížena v důsledku „vyčerpání trombocytů“ následkem jejich stimulace uvolněným tkáňovým faktorem, destičky aktivujícím faktorem (*platelet activating factor*, PAF) a vWF. Takto aktivované trombocyty cirkulují v krevní oběhu bez schopnosti zapojit se do primární hemostázy. Pacienti s poruchou funkce trombocytů jsou rovněž náchylnější k tPA mediované fibrinolýze, pravděpodobně v důsledku nedostatečné sekrece PAI-1 trombocyty [61].

TIC je charakterizována poruchou tvorby krevního koagula a narušenou fibrinolýzou, přičemž v závislosti na době od úrazu mohou být uvedené funkce nedostatečné, nebo naopak abundantně vyjádřené. Časné období po úrazu je typické hyperfibrinolýzou charakterizovanou posunem poměru tPA/PAI-1 ve prospěch tPA. Zda jde o důsledek inhibice PAI-1 nebo zvýšenou dostupností tPA není jednoznačně uzavřeno [61, 65, 74]. Hyperfibrinolýza je spojena s objemovou resuscitací krystaloidními roztoky, stejně jako s hypoperfuzí a dysfunkcí krevních destiček. U většiny pacientů je fibrinolýza v řádu jednotek hodin ukončena vzestupem PAI-1, který zpravidla vyústí v její zastavení (*fibrinolysis shutdown*) během 12 hodin. Pacienti, kteří mají známky zastavení fibrinolýzy velmi časně (do jedné hodiny po úrazu) mají 2–6krát zvýšené riziko úmrtí a vyšší výskyt syndromu multiorgánové dysfunkce [64].

Přispívajícími faktory poruchy koagulace jsou hypotermie, acidóza, hypokalcémie, anémie a diluce. K naředění koagulačních faktorů dochází primárně autodilucí, kdy je při narušení Starlingovy rovnováhy intravaskulárně přesouvána intersticiální tekutina, sekundárně pak při objemové terapii [61]. Snížení tělesné teploty na 33 °C snižuje aktivitu koagulačních faktorů o polovinu, další snížení je spojené s poklesem pH při acidémii [77, 78]. Ionty Ca²⁺ jsou kofaktory řady reakcí v koagulační kaskádě. Hypokalcémie může být výsledkem krevních transfuzí obsahujících citrát a snížené clearance takto podaného citrátu hypoperfundovanými játry, případně je součástí vlastních patofyziologických změn v důsledku závažného úrazu [79]. Z pohledu klinického managementu pacienta je důležité, že efekt hypokalcémie a hypotermie

není detekován standardními koagulačními testy, které se provádějí při 37 °C a po rekalifikaci vzorku krve odebraného typicky do zkumavky s citrátem sodným. Koagulační poruchu na podkladě hypokalcémie či hypotermie tak lze snadno přehlédnout.

Komplexní patofyziologie poruchy koagulace následkem závažného úrazu se odráží ve variabilitě klinického fenotypu, který se manifestuje na široké škále poruch od hypokoagulace až po výrazně protrombotický stav. Interindividuálně závisí na rozsahu úrazu a druhu poškozených tkání, přítomnosti a hloubce šoku, věku, plazmatické koncentraci funkčního fibrinogenu před úrazem, případně pohlaví [61, 80–82]. Fenotyp se též liší intraindividuálně v čase v souvislosti s vývojem jednotlivých fází odpovědi na úraz [61, 62]. Moore et al. publikovali rovněž hypotézu, že fenotyp koagulopatie se může lišit i v konkrétním časovém okamžiku v rámci jednoho pacienta (lokální fibrinolýza vs. systémový fibrinolytický *shutdown*) [83, 84]. Obrázek 3 graficky znázorňuje spektrum fenotypů TIC a patofyziologické souvislosti.



Obrázek 3: Klinické fenotypy TIC

Volně podle ref. [61].

Patofyziologie TIC je odlišná o koagulopatie periporodního krvácení, přestože obě diagnózy jsou si do jisté míry klinicky podobné a podobný je i jejich management [85, 86], přestože Problematika TIC včetně její diagnostiky a léčby byla autorem této práce recentně detailně shrnuta v přehledovém článku [87] a příloha č. 8.

5.5. Fibrinogen v traumatem indukované koagulopatii

Fibrinogen je prvním koagulačním faktorem, jehož koncentrace v plazmě během krvácení klesá na úroveň negativně dopadající na hemostázu [14]. Studie s 60 pacienty podstupujícími elektivní břišní výkony prokázala, že kritická koncentrace fibrinogenu $1,0 \text{ g.l}^{-1}$ je dosažena, když krevní ztráta dosáhne 1,42násobku vypočteného krevního objemu pacienta, zatímco kritických hodnot krevních destiček, protrombinu a koagulačních faktorů V a VII bylo dosaženo až po ztrátě množství krve odpovídajícího dvou krevním objemům [88]. Z pohledu současného vnímání TIC je nicméně použitá koncentrace fibrinogenu $1,0 \text{ g.l}^{-1}$ hluboko pod doporučeným prahem pro zahájení substituce [19]. *In silico* model hemostázy ukázal, že velikost krevní ztráty závisí při konstantním hematokritu a počtu krevních destiček na hladině fibrinogenu. Koncentrace fibrinogenu v plazmě $4,5 \text{ g.l}^{-1}$, 3 g.l^{-1} a 2 g.l^{-1} byly spojeny s krevní ztrátou 750, 1900 a 3750 ml [89]. Z patofyziologie TIC navíc vyplývá, že mechanismus vzniku hypofibrinogenemie v případě TIC (masivní poškození tkání, traumatický šok) je odlišný od patofyziologie krevní ztráty při elektivním nitrobřišním výkonu. V případě závažného úrazu k hypofibrinogenemii dojde již při nižším objemu krevní ztráty. Vstupní nižší než normální koncentrace fibrinogenu v plazmě je nezávisle spojena s vyšší nemocniční mortalitou s adjustovaným *odds ratio* pro koncentraci fibrinogenu $1,0\text{--}1,5 \text{ g.l}^{-1}$ 2,08 (95% CI 1,36–3,16; $p < 0,01$) [90].

Hypofibrinogenemie vyjádřená jako koncentrace fibrinogenu v plazmě během TIC může mít čtyři příčiny: 1) diluci intersticiální tekutinou (auto-diluci); 2) diluci podanými náhradními roztoky; 3) konzumpci trombinem při vzniku koagula; 4) degradaci plazminem v rámci fibrinogenolýzy.

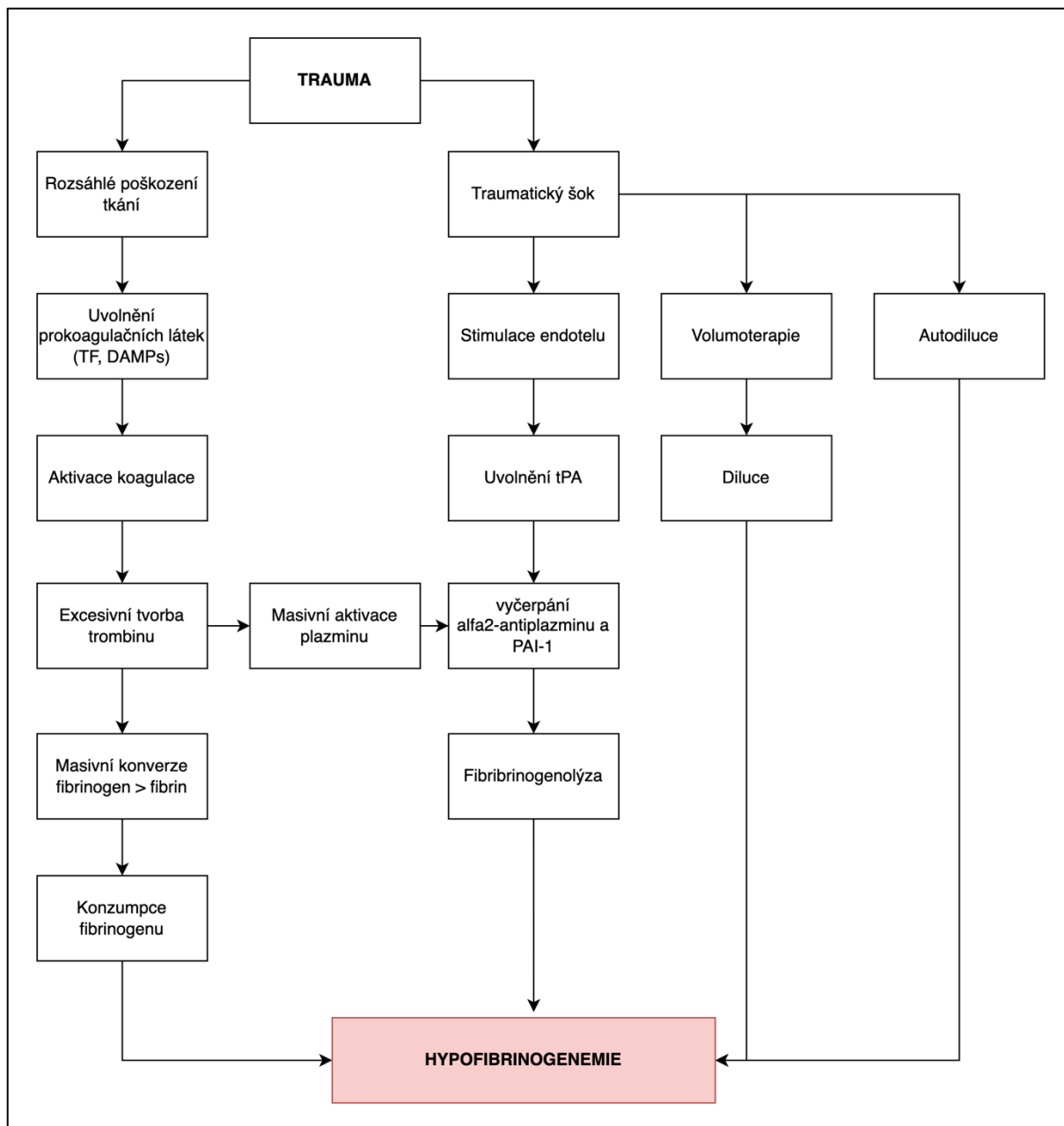
Fibrinogen je, podobně jako fibrin, substrátem fibrinolytického systému. Na své molekule obsahuje vazebná místa pro tPA, plazminogen a alfa 2-antiplazmin a plní tak roli kofaktoru tPA indukované aktivace plazminogenu na plazmin. Plazmin následně degraduje jak fibrinogen, tak fibrin. Rychlost degradace fibrinu je v porovnání s fibrinogenem nižší díky stabilizaci fibrinu kovalentními vazbami zprostředkovanými koagulačním faktorem XIII. Ten dále do fibrinové sítě váže alfa 2-antiplazmin snižující aktivitu plazminu.

Degradací fibrinogenu vzniká několik chromatograficky odlišitelných frakcí (frakce A–E). Fragменты D se mohou vázat monomery fibrinu a bránit tak jejich polymerizaci

a vzniku koagula. Vznik fragmentů D je unikátní pro fibrinogenolýzu (fibrinogen degradační produkty, FgDP). Při degradaci fibrinu strukturálně identické molekuly dávají vznik D-dimerům, které lze stanovit jako marker proběhlé fibrinolýzy. FgDP jsou spojeny se závažností poranění hodnocenou dle *Injury Severity Score* (ISS), potřebou masivní transfuze a mortalitou [91, 92].

Stanovení hladiny fibrinogenu v plazmě je běžně dostupným laboratorním testem a hypofibrinogenemie je tak snadno odhalitelná a kvantifikovatelná. Fibrinogen zároveň může být substituován v rámci cílené podpory koagulace. V podmínkách České republiky je rozšířenou strategií využití koncentrátu fibrinogenu. Další strategie zahrnují využití čerstvě zmražené plazmy (FFP) nebo nověji směsné plazmy vyráběné metodou solvent–detergent. V zahraničí je k substituci využíváno též podání kryoprecipitátu. Současná doporučení pro léčbu závažného krvácení spojeného s úrazem indikují v případě jeho dostupnosti pro korekci hypofibrinogenemie použít koncentrát fibrinogenu. Dostupnost substituční léčby podtrhuje důležitost časného stanovení hypofibrinogenemie v klinické praxi [10, 19, 31].

Obrázek 4 graficky shrnuje patofyziologické mechanismy TIC vedoucí ke vzniku hypofibrinogenemie.



Obrázek 4: Patofyziologické mechanismy vedoucí ke vzniku hypofibrinogenemie při traumatem indukované koagulopatii

Zkratky: DAMPs; *damage associated molecular patterns*; TF, tkáňový faktor; tPA, *tissue plasminogen activator*. Volně podle ref. [93].

Reálný podíl jednotlivých příčin není znám a lze předpokládat, že u jednotlivých pacientů se bude lišit v závislosti na způsobu přednemocniční léčby (tolerance permissivní hypotenze, množství podaných náhradních roztoků, transfuze nebo substituce koagulačních faktorů v přednemocniční péči a doba od úrazu do příjmu pacienta do nemocnice, hladina fibrinogenu v plazmě před úrazem), typu úrazu (tupé versus penetrující, poškození specifických tkání) a charakteristik pacienta (věk).

Příspěvek fibrinogenolýzy je obtížně kvantifikovatelný, neboť není běžně dostupný test specificky hodnotící rozsah proběhlé fibrinogenolýzy. Z běžných laboratorních vyšetření stanovení D-dimerů reflektuje proběhlou fibrinolýzu (tedy rozpuštění již vzniklého koagula). Fibrinogen/fibrin degradační produkty (FDP) pak reflektují oba procesy zároveň. FDP prokázaly větší asociaci se závažností poranění posuzovanou dle ISS než D-dimery [94].

Hypotermie a acidóza přispívají k rozvoji traumatem indukované koagulopatie. Efekt na funkci fibrinogenu ve zvířecím modelu prokázán nebyl [95, 96]. Toto zjištění je ve shodě se skutečností, že fibrinogen je toliko pasivní strukturální substrát koagula bez vlastní enzymatické aktivity. Acidémie zrychluje degradaci fibrinogenu a hypotermie snižuje rychlost jeho syntézy [95–97]. Hemodiluce syntetickými koloidy má negativní vliv nejen na plazmatickou koncentraci fibrinogenu, ale rovněž na jeho polymerizaci včetně stabilizace fibrinové sítě aktivovaným faktorem XIII *in vitro* [98] a *in vivo* [99].

5.6. Možnosti detekce deficitu fibrinogenu

Koncentraci fibrinogenu v plazmě lze stanovit jedním ze tří způsobů: 1) standardními laboratorní testy stanovujícími koncentraci fibrinogenu v plazmě nebo plné krvi; 2) viskoelastických *point-of-care* vyšetřením; 3) odhadem hladiny fibrinogenu na základě jiných skutečností.

5.6.1. Standardní laboratorní metody

Nejčastěji používanou laboratorní metodou je stanovení koncentrace fibrinogenu metodou dle Clausse [100]. V plazmě získané centrifugací krve odebrané do zkumavky s citrátem sodným je po přidání trombinu určen čas do vzniku koagula (*clotting time*). Vznik sraženiny je detekován fotometricky, elektrochemicky nebo mechanicky. *Clotting time* je inverzně proporcí ke koncentraci fibrinogenu. Claussova metoda stanovuje koncentraci tzv.

funkčního fibrinogenu, neboť pouze funkční fibrinogen je přeměňován trombinem na fibrin. V případě dysfibrinogenemie je funkční fibrinogen frakcí celkového fibrinogenu. Problémem Claussovy metody je absence standardizace a dostupnost řady mezi sebou se vzájemně lišících derivátů dané metody. Stejný vzorek plazmy tak při vyšetření různými metodami nemusí vykazovat stejné zjištěné hodnoty fibrinogenu. Tato skutečnost mj. komplikuje porovnatelnost výsledků jednotlivých studií zabývajících se koncentrací fibrinogenu v plazmě [101–103].

Rozdíl vstupního a maximálního zakalení (turbidity) vzorku během stanovení protrombinového času je proporční koncentraci fibrinogenu v pásmu 0,5–16 g.l⁻¹. Tohoto jevu využívá metoda derivovaného stanovení fibrinogenu. Podobně jako Claussova metoda stanovuje pouze funkční fibrinogen.

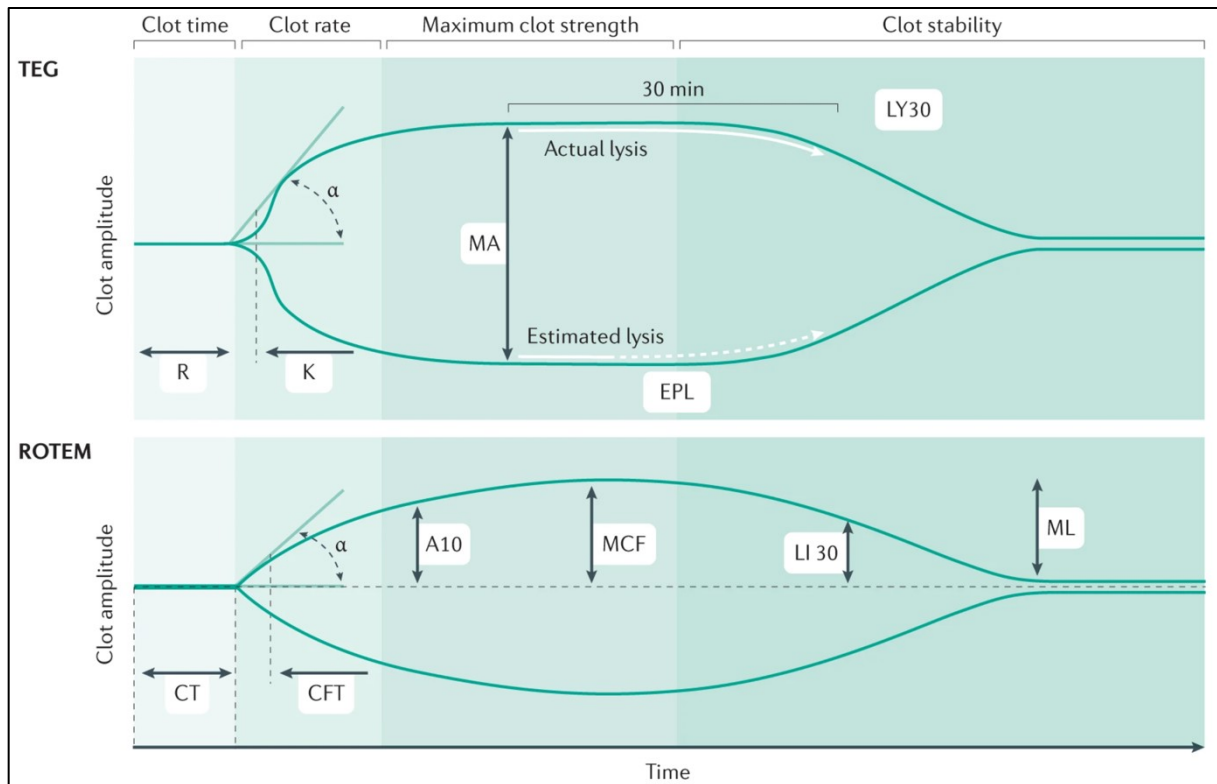
Potřeba centrifugace vzorku k získání plazmy pro stanovení koncentrace fibrinogenu prodlužuje dobu do dostupnosti výsledku, jejíž medián dosáhl ve dvou studiích 78, resp. 88 minut [16, 17]. To je v rozporu s požadavkem na časnou detekci hypofibrinogenemie. Řešení tohoto problému jsou potenciálně testy umožňující stanovení fibrinogenu ve vzorku plné krve. *Point-of-care* analyzátor plné krve pracující na principu suchých reagentů stanovující protrombinový čas, aPTT a fibrinogen je komerčně dostupný v Japonsku. Haykawa a kol. zjistili excelentní efektivitu dané metody při detekci hypofibrinogenemie <1,5 g.l⁻¹ stanovené standardní metodou (plocha pod ROC křivkou 0,98, 95% CI 0,95–1,00) [104]. Přítomnost syntetických koloidů uměle navyšuje hodnotou změřené koncentrace fibrinogenu a může tak vést k přehlédnutí skutečné hypofibrinogenemie, zejména pokud je k detekci srážení využita optická metoda. Koncentrace fibrinogenu může být nadhodnocena až o více než 110 % při 50 % diluci [105–107].

Imunologické metody hodnotí absolutní množství fibrinogenu bez ohledu na jeho funkčnost. S ohledem na nákladnost vyšetření, pracnost a z toho vyplývající dlouhou dobu do dostupnosti výsledku se využívají spíše jako nástroj pro výzkum než pro klinickou praxi. Nezávislost imunologického stanovení koncentrace na funkci fibrinogenu skýtá možnost využít metodu pro kvantifikaci dysfibrinogenemie [108].

5.6.2. Viskoelastické metody

Viskoelastické metody (VEM), jako jsou rotační tromboelastometrie (ROTEM[®], TEM International GmbH, Mnichov, Německo) nebo tromboelastometrie (TEG[®], Haemonetics

Corp., Braintree, MA, USA), po indukci koagulace mechanicky hodnotí a zaznamenávají vznik a případný rozpad koagula v reálném čase. Výsledkem vyšetření je křivka schematicky zobrazená na Obrázku 5.



Obrázek 5: Typické křivky vyšetření viskoelastickými metodami

Obě metody měří rychlost tvorby trombinu představovanou časem do nárůstu pevnosti koagula 2 mm (*reaction time* – R v případě TEG[®] a *clotting time* – CT v rámci ROTEM[®]); rychlost nárůstu tvorbu koagula (alfa úhel) zahrnující příspěvek fibrinogenu; maximální sílu koagula (MA resp. MCF) a rozsah fibrinolýzy LY30 – reziduální pevnost koagula po 30 minutách od dosažení maximální síly koagula. Adaptováno z ref. [61] s laskavým svolením Springer Nature.

Jednotlivá viskoelastická vyšetření se liší aktivátory koagulace, resp. blokátory jejich jednotlivých složek. V případě hodnocení fibrinogenu je vznik krevní sraženiny indukován tkáňovým faktorem, příspěvek trombocytů je blokován abciximabem (TEG/Functional Fibrinogen) resp. cytochalazinem D (ROTEM/FIBTEM) – v novější verzi navíc v kombinaci s blokátorem destičkového glykoproteinu IIb/IIIa. (ROTEM/FIBTEM PLUS). V rámci diagnostiky TIC se uplatňuje též porovnání testů EXTEM (aktivace tkáňovým faktorem)

a APTEM (aktivace tkáňovým faktorem, navíc kyselina tranexamová blokující fibrinolýzu), umožňující hodnotit příspěvek blokovatelné fibrinolýzy k lýze koagula.

Dynamika tvorby a degradace koagula během vyšetření VEM má typicky 3 fáze. První část mapuje rychlost vzniku koagula – hodnocen je čas do nárůstu pevnosti koagula na 2 mm (*clotting time*, resp. *reaction time*) a časový úsek mezi pevností koagula 2 a 20 mm (*clot formation time* [CT], resp. *kinetic time* [KT]). Zatímco první z parametrů závisí dominantně na rychlosti vzniku trombinu, druhý zohledňuje i dostupnost trombocytů a koncentraci fibrinogenu a polymerizaci fibrinu. Úhel alfa je směrnici křivky nárůstu pevnosti koagula v iniciální fázi a je alternativním vyjádření *clot formation time/kinetic time*.

Druhá část vyšetření hodnotí maximální dosaženou pevnost koagula (*maximum clot firmness* [MCF], resp. *maximum amplitude* [MA]). Maximální pevnost závisí na koncentraci fibrinogenu, počtu krevních destiček, polymerizaci fibrinu a plazmatické koncentraci FXIII (ROTEM/EXTEM). Protože dosažení maximální pevnosti koagula trvá přibližně 30 minut, byly pro hodnocení pevnosti koagula v prostředí život ohrožujícího krvácení zavedeny parametry A5 a A10 popisující amplitudu v páté a desáté minutě po detekci koagula (CT). Oba tyto parametry dobře korelují s hodnotou MCF ($r = 0,91-0,98$) [109–113]. Příspěvek trombocytů k pevnosti koagula lze získat výpočtem $PLTEM = EXTEM - FIBTEM$. FIBTEM A5 a A10 korelují s plazmatickou koncentrací fibrinogenu a PLTEM A5 a A10 s počtem krevních destiček. EXTEM A5 <36mm dále identifikuje 90 % pacientů s následnou hyperfibrinolýzou [114].

Třetí část vyšetření VEM popisuje míru přítomné fibrinolýzy. Maximální lýza (*maximum lysis*, ML) popisuje nejnižší dosaženou amplitudu v procentech MCF. Parametry LI30/LI60 (ROTEM), resp. LY30/LY60 (TEG) kvantifikují míru proběhnuvší lýzy koagula v 30. a 60. minutě po dosažení MCF. Zatímco ROTEM uvádí procento zbývající amplitudy MCF, TEG hodnotí procento úbytku z MA.

Základní limitací běžně používaných VEM je jejich necitlivost vůči účinku antiagregancií. Velké množství trombinu, které vzniká po aktivaci koagulace při vyšetření vede k aktivaci trombocytů bez ohledu na jejich případné blokování běžnými dávkami antiagregancií. Normální hodnoty PLTEM tedy nevylučují klinicky významnou přítomnost antiagregancií [115]. Přímá orální antikoagulantia (DOAC) a dabigatran mají rozdílný vliv na

ROTEM/EXTEM CT a VEM nejsou vhodnou metodou k hodnocení jejich přítomnosti [116]. Tkáňovým faktorem aktivované testy (EXTEM) detekují v experimentu prodloužení INR v důsledku terapie antagonisty vitamínu K s plochou pod ROC křivkou 0,99 (95% CI 0,99–1,00). Studie nicméně nebyla provedena na populaci pacientů se závažným úrazem [117].

Hodnoty ROTEM/FIBTEM A5 <9 mm nebo A10 <10 mm jsou spojeny s vyšším rizikem potřeby masivní transfuze a lze je použít jako marker závažné hypofibrinogenemie a indikaci pro substituci fibrinogenu [11, 12].

5.6.3. Odhad na základě jiných skutečností

Využití jiných zjištěných skutečností pro odhad plazmatické koncentrace fibrinogenu, umožňuje screening hypofibrinogenemie i u pacientů, kde stanovení fibrinogenu není rutinní součástí protokolu péče, případně kde takové vyšetření není dostupné. V případě vyžití deficitu bází (BE), resp. hladiny hemoglobinu jde navíc o parametry, které lze stanovit většinou při příjmu pacienta na místě v *point-of-care* vyšetření [15]. Tabulky 3 a 4 shrnují pravděpodobnost snížené (<2 g.l⁻¹) a kriticky nízké (<1,5 g.l⁻¹) koncentrace fibrinogenu v plazmě v závislosti na kombinaci vstupní hodnoty BE a hemoglobinu.

Tabulka 3: Pravděpodobnost hypofibrinogenemie <2,0 g.l⁻¹ v závislosti na BE a Hb

Fibrinogen [g.l ⁻¹] <2,0	Hb [g.dl ⁻¹] ≥12	Hb [g.dl ⁻¹] 11,9–10,0	Hb [g.dl ⁻¹] 9,9–8,0	Hb [g.dl ⁻¹] <12
BE [mmol.l ⁻¹] ≥-2,0	37 %	27 %	75 %	50 %
BE [mmol.l ⁻¹] -2,1 až -6,0	43 %	70 %	76 %	83 %
BE [mmol.l ⁻¹] -6,1 až -10	50 %	79 %	95 %	97 %
BE [mmol.l ⁻¹] < -10	58 %	100 %	100 %	96 %

Zkratky: BE, přebytek bází; Hb, hemoglobin. Volně podle ref. [15].

Tabulka 4: Pravděpodobnost hypofibrinogenemie <1,5 g.l⁻¹ v závislosti na BE a Hb

Fibrinogen [g.l⁻¹] <1,5	Hb [g.dl⁻¹] ≥12	Hb [g.dl⁻¹] 11,9–10,0	Hb [g.dl⁻¹] 9,9–8,0	Hb [g.dl⁻¹] <12
BE [mmol.l⁻¹] ≥-2,0	6 %	11 %	8 %	50 %
BE [mmol.l⁻¹] -2,1 až -6,0	18 %	36 %	56 %	75 %
BE [mmol.l⁻¹] -6,1 až -10	11 %	68 %	65 %	93 %
BE [mmol.l⁻¹] < -10	33 %	67 %	92 %	93 %

Zkratky: BE, přebytek bázi; Hb, hemoglobin. Volně podle ref. [15].

6. Klinická studie

6.1. Úvod

Fibrinogen je první koagulační faktor, jehož hladina u pacientů s úrazem a závažným krvácením klesá na klinicky významnou úroveň negativně dopadající na hemokoagulaci. Vzniklá hypofibrinogenemie je spojena se zvýšenou ztrátou krve, vyšším počtem transfuzí a horším výsledkem léčby pacientů. Absence dostupného a funkčního fibrinogenu narušuje srážlivost krve a vede ke komplikacím spojeným s krvácením. Závažnost a klinické projevy krvácení souvisí s hladinou fibrinogenu [10–13].

Aktuální šesté vydání *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma* doporučuje zahájit monitoraci koagulace a navazující cílená opatření podporující krevní srážlivost ihned po příjmu pacienta do nemocnice. Podání koncentráту fibrinogenu představuje preferovanou variantu suplementace fibrinogenu s doporučeným prahem pro zahájení substituce 1,5 g.l⁻¹ [19]. Pro časné zahájení cílené substituční léčby je klíčová rychlá a snadná identifikace pacientů s hypofibrinogenemií [31, 34, 118, 119].

Hladina fibrinogenu v plazmě u pacientů s traumatem inverzně koreluje se stupněm šoku hodnoceným dle systolického krevního tlaku, srdeční frekvence nebo deficitu bází, což je v souladu s výše popsanou rolí šoku v patofyziologii traumatem indukované koagulopatie [9, 15, 21]. Hodnota šokového indexu – poměru srdeční frekvence a systolického krevního tlaku, popsaném v roce 1967 Allgöwerem a Burrim – je u pacientů či pacientek se závažným úrazem případně peripartálním krvácením asociována s tíží šoku, potřebou masivní transfuze a hemostatické resuscitace a úmrtností [22–29]. Z laboratorního pohledu současně s narůstajícím šokovým indexem klesá počet trombocytů a hodnota Quickova testu. Naopak narůstá deficit bází a koncentrace sérového laktátu [25, 30].

Na základě patofyziologických mechanismů vzniku hypofibrinogenemie shrnutých v předchozí části této práce i závěrů dosud provedených studií poukazujících na souvislost mezi hloubkou šoku a závažností koagulopatie jsem formuloval hypotézu, že šokový index je schopen identifikovat ty pacienty se závažným úrazem, kteří budou mít při příjmu do traumacentra vstupní hladinu fibrinogenu 1,5 g.l⁻¹ nebo nižší a budou tak v souladu s platným doporučením indikováni k substituční léčbě. S ohledem na možné další využití

šokového indexu k identifikaci rizikových pacientů v přednemocniční péči jsem zvolil hodnocení šokového indexu jak při příjmu pacienta do nemocnice, tak i během přednemocničního ošetření.

6.2. Metody a materiál

Ve dvou traumacentrech I. typu v Ústí nad Labem a Plzni jsme provedli prospektivní observační kohortovou studii. Spádová oblast obou traumacenter zahrnuje 1,4 milionu obyvatel. Do studie byli zařazeni všichni pacienti ve věku >18 let splňující národní kritéria pro primární transport do traumacentra publikovaná ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví č. 5/2015 a shrnutá v Tabulce 5, kteří byli na místě ošetřeni leteckou záchrannou službou (LZS). Pro směrování do traumacentra byla postačující pozitivita jednoho faktoru z kategorií *Fyziologické ukazatele, Anatomická poranění nebo Mechanismus poranění*.

Tabulka 5: Kritéria pro směřování pacientů se závažným úrazem do traumacentra

Fyziologické ukazatele	<i>Glasgow Coma Scale</i> <13 bodů Systolický krevní tlak <90 mmHg Dechová frekvence <10 nebo >29 dechů za minutu Přetrvávající úrazová paréza nebo plegie
Anatomická poranění	Pronikající kraniocerebrální poranění Nestabilní hrudní stěna Pronikající hrudní poranění Pronikající břišní poranění Nestabilní pánevní kruh Zlomeniny dvou nebo více dlouhých kostí (humerus, femur, tibie)
Mechanismus poranění	Pád z výše >6 metrů Přejetí vozidlem Sražení vozidlem při rychlosti >35 km.h ⁻¹ Katapultáž z vozidla Zaklínění ve vozidle Smrt spolujezdce Zavalení těžkými předměty
Pomocná kritéria	Věk <6 let nebo >60 let Kardiopulmonální komorbidita Vliv omamných a psychotropních látek

Ze studie byli retrospektivně vyloučeni pacienti, u nichž byly zjištěny faktory ovlivňující hladinu fibrinogenu (těhotenství, maligní anebo zánětlivé onemocnění), dále pacienti, jimž byla před odběrem krve podána čerstvě zmražená plazma nebo koncentrát fibrinogenu a pacienti, u nichž nebyl k dispozici záznam o vitálních funkcích v přednemocničním období vytištěný přímo z patientského monitoru. V souladu s platným mezinárodním doporučením byla hypofibrinogenemie definována jako hladina fibrinogenu v plazmě 1,5 g.l⁻¹ nebo nižší [120]. Tato hodnota byla použita pro další analýzy.

Přednemocniční péče o pacienty probíhala dle platných doporučení pro léčbu závažného krvácení u pacientů s úrazem [120]. Neinvazivní měření krevního tlaku oscilometrickou metodou a srdeční frekvence z elektrokardiografu prováděla posádka letecké záchranné služby pomocí monitorů Lifepak 15 (Physio-Control, Inc., Redmond, WA, USA) nebo Corpuls 3 (GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple GmbH, Kaufering, Německo) co nejdříve po příjezdu na místo události a podle potřeby je opakovala. V terénu nebyly pacientům podávány žádné krevní přípravky ani koncentráty koagulačních faktorů.

Po předání pacienta na urgentním příjmu byl proveden odběr krve na koagulační vyšetření do plastových zkumavek obsahujících 0,129 M citrát sodný (BD Vacutainer, Plymouth, Spojené království) a odebrané vzorky byly odeslány do nemocniční laboratoře. Koncentrace fibrinogenu (g/L) byla stanovena koagulační metodou na principu dle Clausse, pomocí reagentie *Thrombin Reagent* (Siemens Healthcare, Německo). Vznik koagula byl detekován opticky při vlnové délce 405 nm na analyzátoru Sysmex CS 5100 (Sysmex, Japonsko).

U všech pacientů byly prospektivně shromážděny základní demografické údaje, časový průběh stavů a událostí od úrazu do odběru krve, laboratorní hodnoty (koncentrace fibrinogenu), klinické nálezy (všechna měření krevního tlaku a srdeční frekvence v přednemocniční péči a hodnoty prvního měření v nemocnici), hodnota *Injury Severity Score* (ISS) a okolnosti (typ úrazu a převozu). Čas vzniku úrazu byl aproximován jako čas volání tísňové linky zdravotnické záchranné služby. Data byla uložena pro další zpracování. Šokový index byl vypočten jako poměr mezi systolickým krevním tlakem a srdeční frekvencí ze všech dostupných dvojic těchto hodnot v přednemocniční péči a z dvojice hodnot změřených při příjmu pacienta do nemocnice pomocí programu MS Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Pro další analýzu byly použity nejvyšší hodnota šokového indexu zjištěná v přednemocniční péči a hodnota šokového indexu z prvního měření po příjmu pacienta na urgentním příjmu. Pro další analýzu byla jako *cut-off* použita hodnota šokového indexu ≥ 1 , která je z praktického pohledu jednoduše vyhodnotitelná (srdeční frekvence je stejná nebo vyšší než systolický krevní tlak). Dále byl výpočet proveden pro šokový index s nejvyšší hodnotou Yudeonova indexu.

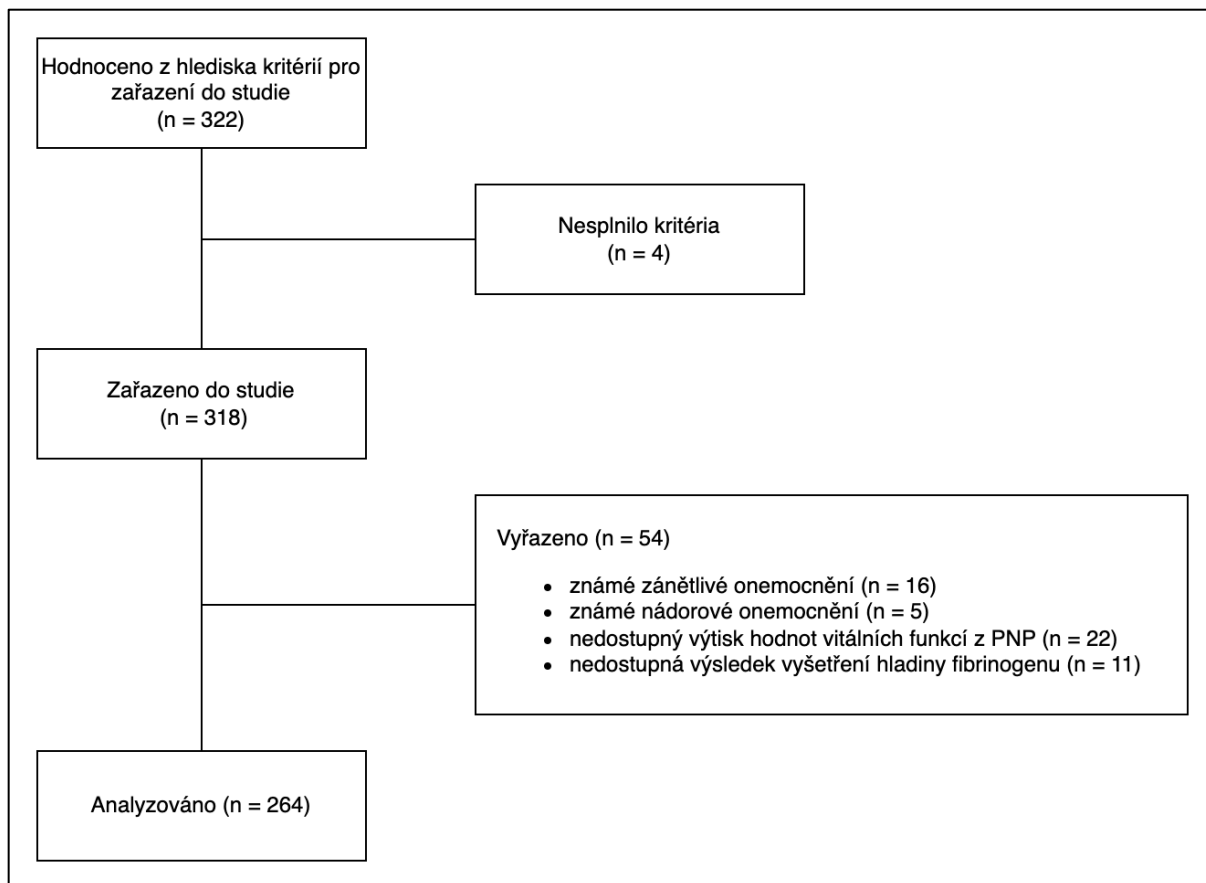
Údaje jsou prezentovány jako průměr +/- směrodatná odchylka nebo medián a rozpětí kvartilů (IQR) pro spojité proměnné. Pro kategorické proměnné jsou použita procenta. Spojité

proměnné byly testovány na normalitu rozdělení pomocí Kolmogorov-Smirnovova testu. Ke zjištění rozdílů mezi skupinami byl použit Studentův t-test nebo Mannův-Whitneyho U test. U kategorických proměnných byl k porovnání skupin použit Chí-kvadrát test. K testování diagnostické výkonnosti byly sestrojeny křivky *receiver operating characteristics curves* (ROC) pro hraniční koncentraci fibrinogenu 1,5 g.l⁻¹. Plocha pod křivkou (AUROC), senzitivita, specificita, pozitivní prediktivní hodnota (PPV) a negativní prediktivní hodnota (NPV) byly vypočteny pro SI ≥ 1 . Pro statistickou analýzu a testování byl použit program STATISTICA 13.2 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Pro analýzu ROC byl použit program Origin Pro 9.1 (OriginLab, Northampton, MA, USA). Velikost vzorku probandů byla vypočtena pomocí online kalkulatoru (www.openepi.com). Na základě předchozích klinických zkušeností jsme předpokládali, že 10 % pacientů se závažným úrazem má při přijetí do nemocnice hypofibrinogenemii. Pro výpočet byla použita oboustranná hladina spolehlivosti 95 % a power 80 %, což určilo velikost vzorku 300 pacientů.

Studie byla schválena Etickou komisí Krajské zdravotní, a. s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z. a Etickou komisí Fakultní nemocnice Plzeň. Dle rozhodnutí etických komisí nebyl vyžadován informovaný souhlas pacientů se zařazením do studie.

6.3. Výsledky

Splnění kritérií pro zařazení do studie bylo hodnoceno u celkem 322 pacientů, z nichž 318 tato splnilo. Z nich bylo analyzováno 264 (83 %). Důvody pro vyřazení ze studie zahrnovaly absenci tištěných záznamů vitálních funkcí z přednemocniční péče (22, 6,8 %), chybějící vyšetření hladiny fibrinogenu při přijetí do nemocnice (11, 3,4 %) a známé zhoubné nádory nebo zánětlivá onemocnění (21, 6,5 %). Průběh zařazování pacientů do studie shrnuje Obrázek 6. Demografické a klinické charakteristiky souboru pacientů jsou pak uvedeny v Tabulce 6.



Obrázek 6: Schéma výběru studijní populace (*Enrolment flow diagram*)

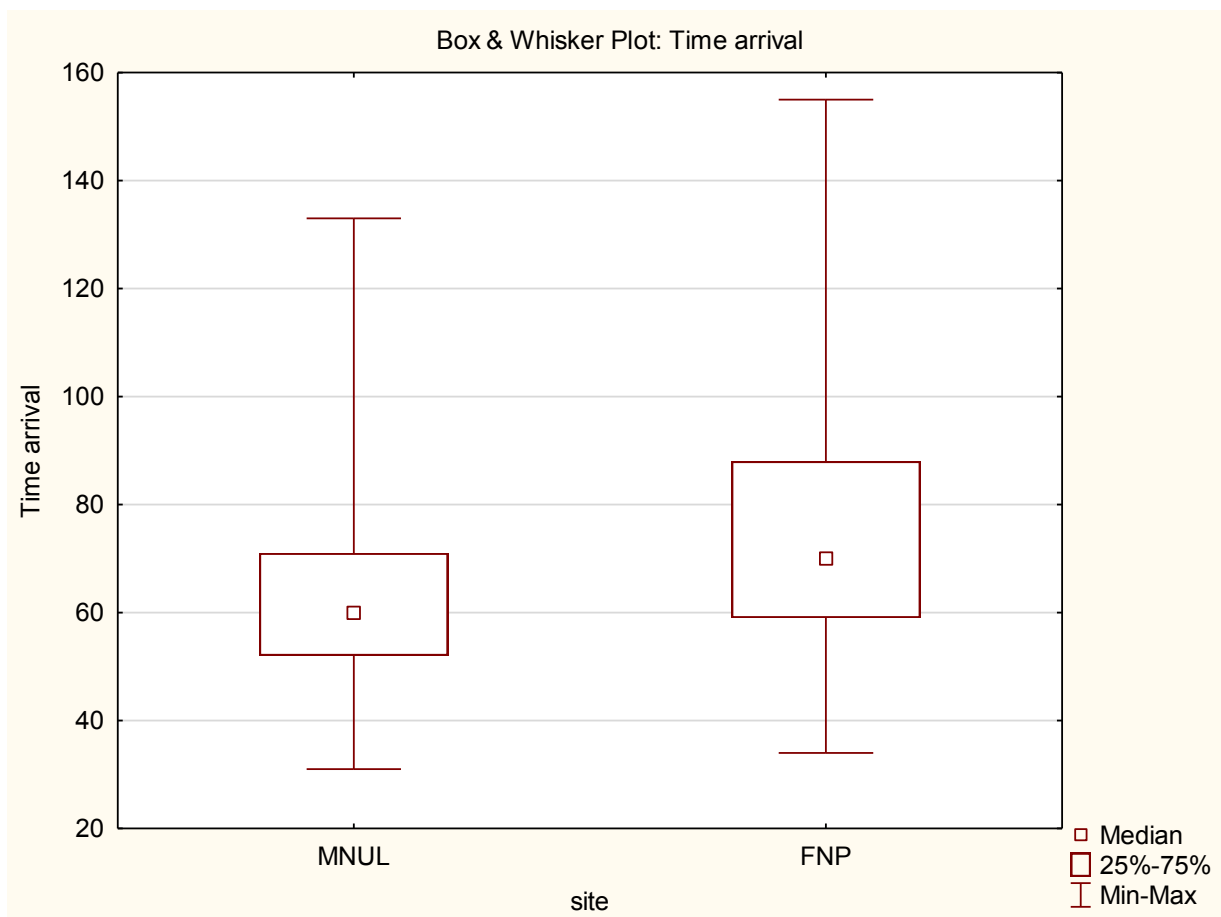
Zkratky: PNP, přednemocniční neodkladná péče.

Tabulka 6: Demografické a klinické charakteristiky souboru pacientů

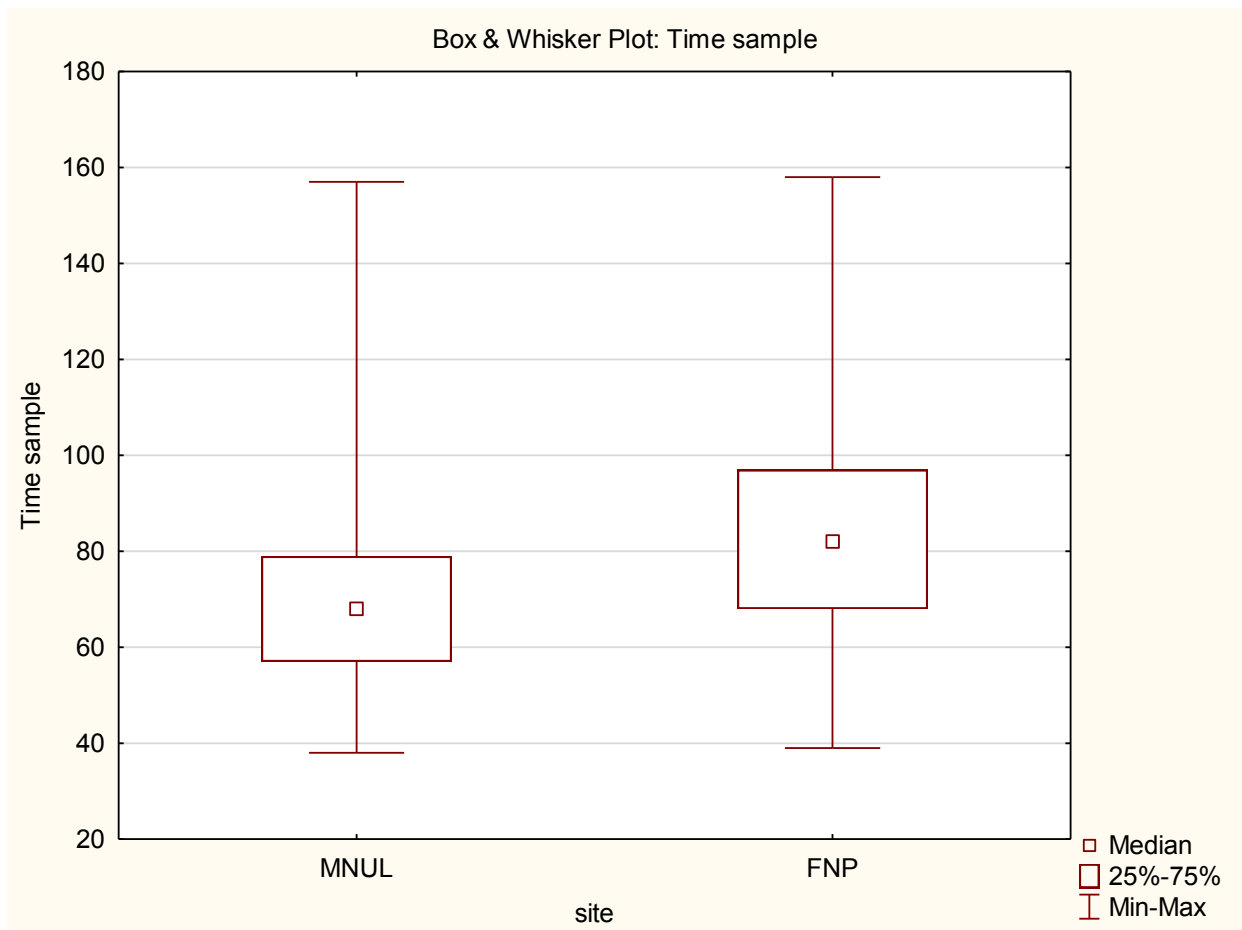
	Celkem	Centrum 1 (Ústí nad L.)	Centrum 2 (Plzeň)	Hodnota p
n (%)	264 (100)	155 (59)	109 (41)	N/A
Věk (SD)	42.1 (15.4)	41.2 (15.2)	43.4 (15.5)	0.23
Muž (%)	196 (74)	112 (72)	84 (77)	0.37
<i>Injury Severity Score</i> (SD)	13.6 (11.8)	11.2 (10.6)	16.9 (12.7)	<0.001
<i>Injury Severity Score</i> ≥ 16 (%)	86 (32.6)	40 (25.8)	46 (42.2)	0.005
Tupé trauma (%)	260 (98)	153 (99)	107 (98)	0.72
Čas v PNP [min] (SD)	68 (20.7)	63 (16.7)	76.3 (23.9)	<0.001
Čas do vzorku [min] (SD)	76 (21.7)	70.5 (18.8)	85.1 (23.2)	0.02
Přednemocniční SI [IQR]	0.70 [0.59–0.86]	0.69 [0.59–0.83]	0.78 [0.61–0.93]	0.01
Příjmový SI [IQR]	0.64 [0.54–0.76]	0.65 [0.54–0.78]	0.63 [0.54–0.76]	0.48
Fibrinogen, g.l ⁻¹ [IQR]	2.69 [2.29–3.12]	2.70 [2.31–3.25]	2.61 [2.27–2.98]	0.13
Fibrinogen <2.3 g.l ⁻¹ (%)	69 (26.1)	38 (24.5)	31 (28.4)	0.47
Fibrinogen <2.0 g.l ⁻¹ (%)	32 (12.1)	16 (10.3)	16 (10.3)	0.29
Fibrinogen <1.5 g.l ⁻¹ (%)	11 (4.2)	7 (4.5)	4 (3.7)	0.73
Přednemocniční SI ≥ 1 (%)	36 (13.7)	12 (7.8)	24 (22)	<0.001
Příjmový SI ≥ 1 (%)	17 (6.5)	8 (5.2)	9 (8.3)	0.30

Zkratky: IQR, rozpětí kvartilů; PNP, přednemocniční péče; N/A, nevztahuje se; SD, směrodatná odchylka; SI, šokový index

Mezi oběma zapojenými centry byly zjištěny statisticky významné rozdíly v čase stráveném v přednemocniční péči (Obrázek 7), čase do odběru krevního vzorku pro stanovení hladiny fibrinogenu (Obrázek 8), závažnosti poranění hodnocené dle *Injury Severity Score*, přednemocničním šokovým indexem a proporcí pacientů s šokovým indexem ≥1.



Obrázek 7: Rozdíly ve zjištěných časech pacientů strávených v přednemocniční péči.
Zkratky: FNP, Fakultní nemocnice Plzeň; MNUL, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem.
 Hodnoty na ose Y jsou uvedeny v minutách.

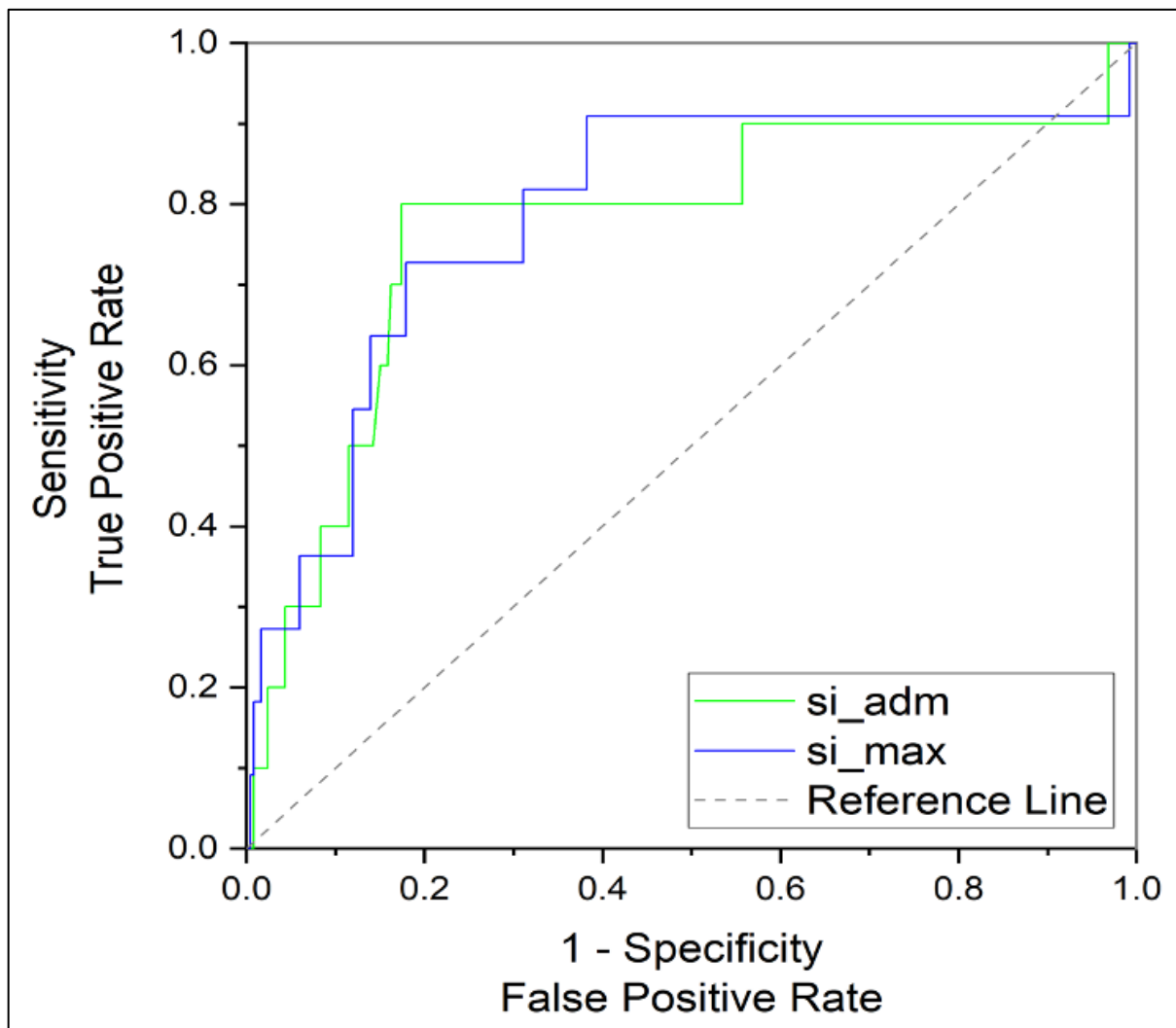


Obrázek 8: Rozdíly ve zjištěných časech pacientů mezi vznikem úrazu a odběrem krevního vzorku na stanovení hladiny fibrinogenu

Zkratky: FNP, Fakultní nemocnice Plzeň; MNUL, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem.

Hodnoty na ose Y jsou uvedeny v minutách.

Šokový index ≥ 1 byl zjištěn u 36 (13,7 %) pacientů v přednemocniční péči a u 17 (6,5 %) pacientů při přijetí do nemocnice. Jedenáct (4,2 %) pacientů mělo koncentraci fibrinogenu v plazmě nižší než $1,5 \text{ g.l}^{-1}$. Plocha pod křivkou ROC (AUROC) pro fibrinogen $< 1,5 \text{ g.l}^{-1}$ byla 0,79 (95% CI 0,64–0,91) pro nejhorší hodnotu přednemocničního indexu šoku a 0,77 (95% CI 0,64–0,91) pro hodnoty při přijetí do nemocnice (Obrázek 9). Nejlepší hodnota Youdenova indexu byla 0,54 pro přednemocniční šokový index 0,92 a 0,63 pro hodnotu šokového indexu 0,8 při přijetí do nemocnice.



Obrázek 9: ROC křivky pro hypofibrinogenemii $\leq 1,5 \text{ g.l}^{-1}$ a šokový index v přednemocniční péči (si_max) a při příjmu pacienta (si_adm)

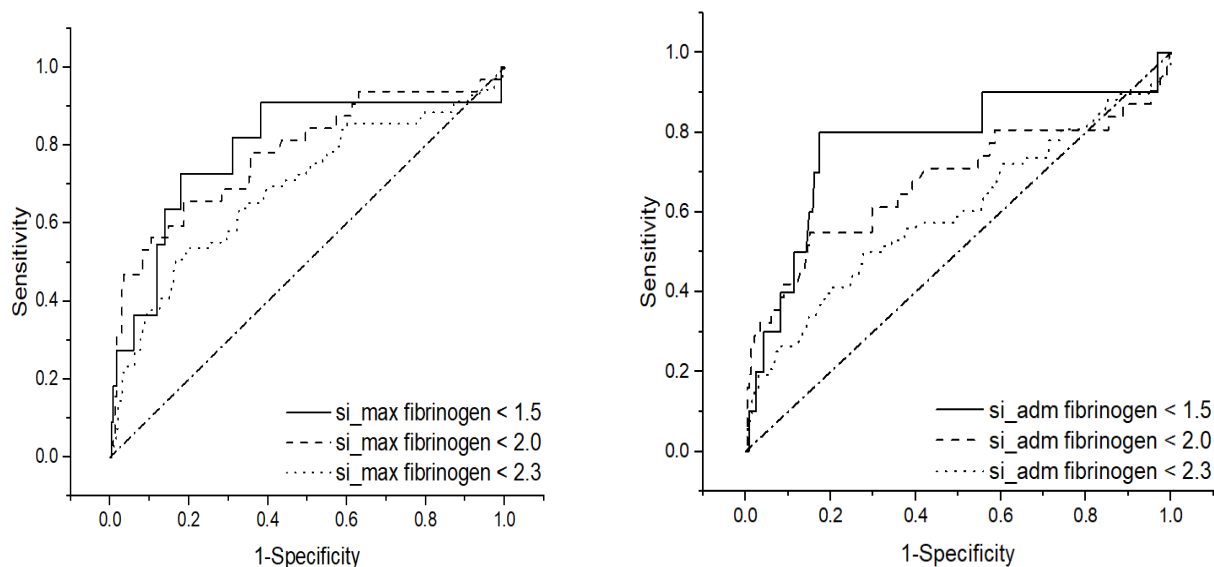
Šokový index ≥ 1 vyloučil závažnou hypofibrinogenemii s negativní prediktivní hodnotou 0,98 (95% CI 0,96–0,99) pro přednemocniční data a 0,97 (95% CI 0,95–0,98) pro data při přijetí do nemocnice. Pozitivní prediktivní hodnota byla 0,15 (95% CI 0,08–0,27) pro přednemocniční šokový index a 0,19 (95% CI 0,07–0,41) pro data při přijetí. Podrobné hodnoty validity vypočítané pro šokový index ≥ 1 a index s nejlepším Youdenovým J jsou uvedeny v Tabulce 7. Hodnoty šokového indexu < 1 vyloučily kritické hladiny fibrinogenu nižší než $1,5 \text{ g.l}^{-1}$ s předpovědní hodnotou 97 %. Přesnost parametru při detekci hladin fibrinogenu doporučených k aktivaci substituce byla 87 % a 92 %. Pozitivní prediktivní hodnota SI byla nízká a nepřekročila 19 % pro $< 1,5 \text{ g.l}^{-1}$.

Tabulka 7: Výsledky – efektivita šokového indexu v detekci hypofibrinogenemie

Šokový index	Senzitivita (95 % CI)	Specifická (95 % CI)	PPV (95 % CI)	NPV (95 % CI)	Přesnost (95 % CI)
Přednemocniční SI ≥ 1	0,50 (0,19–0,81)	0,88 (0,83–0,92)	0,15 (0,08–0,27)	0,98 (0,96–0,99)	0,87 (0,82–0,90)
Přednemocniční SI $\geq 0,92$	0,73 (0,39–0,94)	0,82 (0,76–0,86)	0,15 (0,11–0,26)	0,99 (0,96–0,99)	0,81 (0,76–0,86)
Při příjmu SI ≥ 1	0,30 (0,07–0,65)	0,94 (0,91–0,97)	0,19 (0,07–0,41)	0,97 (0,95–0,98)	0,92 (0,88–0,95)
Při příjmu $\geq 0,8$	0,80 (0,44–0,97)	0,80 (0,74–0,85)	0,15 (0,11–0,25)	0,99 (0,99–1,0)	0,80 (0,75–0,85)

Zkratky: CI, interval spolehlivosti; NPV, negativní prediktivní hodnota; PPV, pozitivní prediktivní hodnota; SI, šokový index.

Pro porovnání byly dále konstruovány ROC křivky pro hodnotu $2,0 \text{ g.l}^{-1}$ odpovídající prahu pro sníženou tvorbu koagula v laboratorním modelu a hodnotu $2,3 \text{ g.l}^{-1}$ představující práh pro horší klinický výsledek pacienta (Obrázek 10) [12].



Obrázek 10: ROC křivky pro různé hladiny fibrinogenu a šokový index ≥ 1 v přednemocniční péči (si_max) a při příjmu pacienta do nemocnice (si_adm).

Plocha pod ROC křivkou klesala s rostoucí koncentrací fibrinogenu použitou jako práh pro výpočet. Zjištěné hodnoty AUROC jsou uvedeny v Tabulce 8.

Tabulka 8: AUROC pro různé koncentrace fibrinogenu a šokový index ≥ 1

Fibrinogen [g.l ⁻¹]	Přednemocniční péče (95% CI)	Příjem pacienta (95% CI)
1,5	0,79 (0,66–0,91)	0,77 (0,63–0,90)
2,0	0,77 (0,70–0,85)	0,67 (0,59–0,77)
2,3	0,68 (0,62–0,76)	0,59 (0,53–0,67)

6.4. Diskuse

Hlavním zjištěním předložené klinické studie je, že šokový index v přednemocniční péči i při příjmu do nemocnice dokáže efektivně identifikovat pacienty bez rizika hypofibrinogenemie v prvním odběru krve, a to s vynikající negativní prediktivní hodnotou 97 %. Pozitivní prediktivní hodnota byla na druhou stranu velmi nízká a nepřekročila 19 %. Celková přesnost (tj. % správně zařazených pacientů) byla nicméně i přesto velmi dobrá a pohybovala se v pásmu 80–92 % s nejlepší výsledkem pro šokový index ≥ 1 při příjmu

pacienta do nemocnice. Použití šokového indexu s nejlepším Youdenovým indexem zlepšilo mírně negativní prediktivní hodnotu na 99 % za cenu přesnosti nižší o 6 resp. 12 %. Tento výsledek mj. znamená, že prosté porovnání velikosti srdeční frekvence a systolického krevního tlaku přineslo srovnatelný výsledek a přesný výpočet šokového indexu tak není nezbytně nutné provádět.

Z výsledků je patrné, že hlavním nevýhodou šokového indexu (SI) ve zkoumaném účelu je jeho nízká prediktivní hodnota. Uvážíme-li způsob jeho výpočtu ze srdeční frekvence (HR) a systolického krevního tlaku (TKsys):

$$SI = \frac{HR}{TK_{sys}}$$

je zřejmé, že nízká pozitivní prediktivní hodnota šokového indexu může být způsobena situacemi, kdy:

- 1) tepová frekvence je zvýšená ještě jiným mechanismem nad rámec šoku;
- 2) TKsys použitý pro výpočet šokového indexu byl v důsledku artefaktu měření nižší než skutečný;

Tachykardie při krvácení, resp. hypovolémii je mechanismus, který slouží jako jeden z hlavních kompenzačních reakcí organismu na nedostatečný objem krve a snížený krevní tlak. Snížené předtížení srdečních komor vede ke snížení tepového objemu a minutového srdečního výdeje. Pokles srdečního výdeje způsobuje pokles krevního tlaku, který je detekován baroreceptory karotického sinu, přičemž dohází ke snížení jejich inhibičního vlivu na sympatikus a souvisejícímu nárůstu tepové frekvence s cílem upravit srdeční výdej tak, aby byla zajištěna adekvátní dodávka kyslíku do tkání.

Hypovolémie představuje pouze jednu z příčin tachykardie v kontextu těžkého úrazu. Na aktivaci sympatiku se podílí též bolest či úzkost. Uvedené faktory mohly ve studii přispět ke zvýšení srdeční frekvence, která, pakliže nebyla doprovázena i odpovídajícím zvýšením systolického krevního tlaku, vedla k nárůstu šokového indexu na hodnotu ≥ 1 .

Zaznamenaný systolický krevní tlak použitý pro výpočet mohl být rovněž změřen chybně v důsledku artefaktu měření. Prostředí urgentní péče o pacienta se závažným poraněním je charakteristické potřebou často simultánního provedení řady úkonů, které mohou

mechanicky interferovat s oscilometrickým měřením krevní tlaku. S ohledem na použitou metodiku, kdy pro analýzu dat z přednemocniční péče byla použita vypočtená hodnota nejvyššího šokového indexu vzešlá z právě jednoho měření mohlo i jedno artefaktem ovlivněné měření přesunout hodnoceného pacienta z pohledu zvolené *cut-off* hodnoty do druhé skupiny. Vzhledem k relativně nízké prevalenci hypofibrinogenemie v zkoumané kohortě (4,2 %) bude efekt na výpočet prediktivní hodnoty vyšší v případě nesprávného zjištění hodnoty šokového indexu ≥ 1 než < 1 a jednotlivý případ tak více ovlivní pozitivní prediktivní hodnotu než negativní. Vzhledem k tomu, že v přednemocniční neodkladné péči bylo u jednotlivého pacienta provedeno více měření, byla zde též vyšší pravděpodobnost vzniku artefaktu. Přesnost měření vykazala trend k nižší hodnotě v přednemocniční péči v porovnání s měřením při příjmu do nemocnice 0,87 (95% CI 0,82–0,90) versus 0,92 (95% 0,88–0,95), jakkoliv tento rozdíl nebyl statisticky významný.

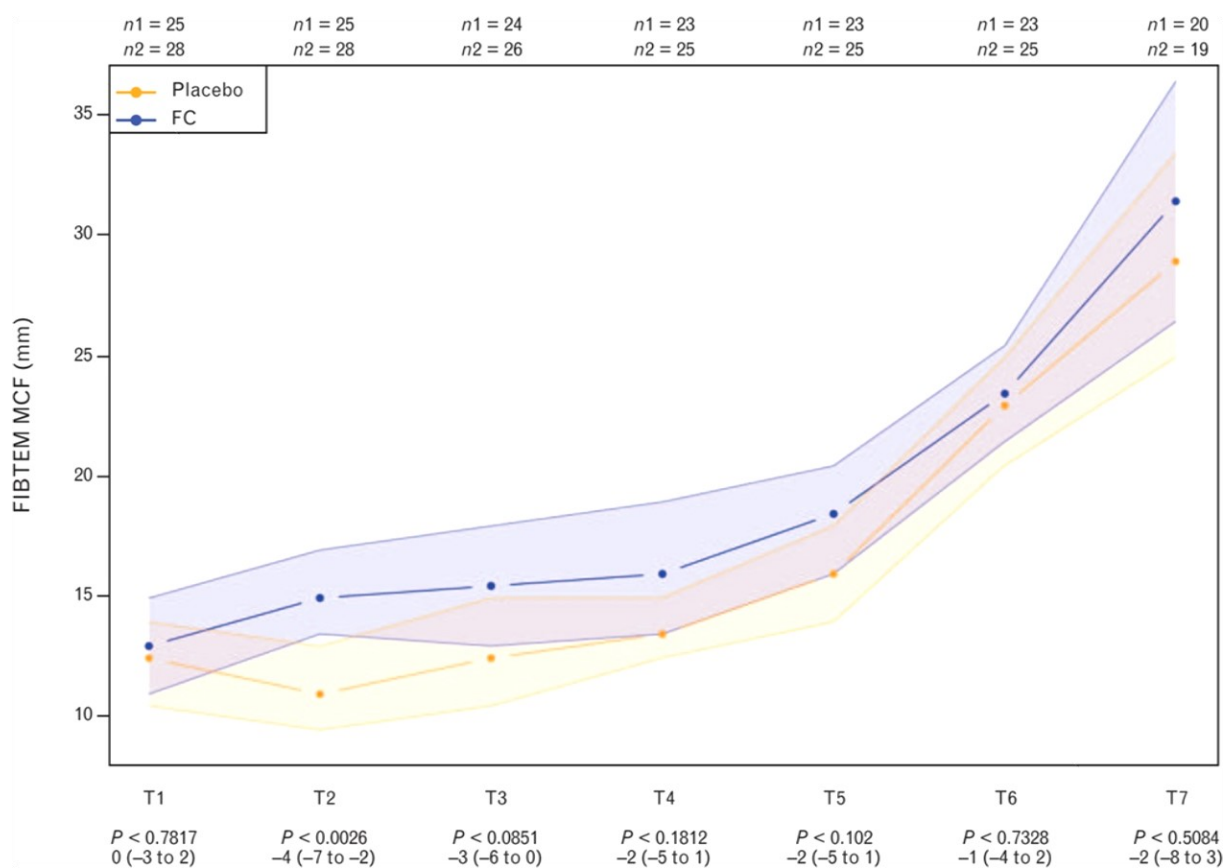
Z patofyziologických mechanismů vzniku TIC, resp. hypofibrinogenemie popsanych v úvodní části této práce vyplývá, že etiologie tohoto syndromu je komplexní a šok je pouze jedním z přispěvatelů. Např. traumatické poškození mozku může být spojeno s uvolněním velkého množství prokoagulačně působících fosfolipidů z mozkové tkáně s následnou konzumpcí fibrinogenu a závažné poranění mozku s incipientním herniačním syndromem týlním může vést v rámci Cushingova reflexu k nárůstu systolického krevního tlaku a reflexní bradykardií. Tyto mechanismy mohou naopak snižovat negativní prediktivní hodnotu, neboť vedou k hypofibrinogenemii při současně nízkém šokovém indexu.

Časná a cílená terapie traumatem indukované koagulopatie prostřednictvím koncentráту koagulačních faktorů snižuje potřebu transfuzí krevních přípravků a je spojena s nižší výskytém multiorgánového selhání [31]. Koncentráty koagulačních faktorů zároveň překonávají logistické problémy spojené s podáním krevních derivátů (skladování, skupinová kompatibilita, expirace, ohřev) jako je krevní plazma nebo kryoprecipitátů (tam kde je dostupný). Koncentráty fibrinogenu mají příznivý bezpečnostní profil a standardizovaný obsah fibrinogenu [32]. Uvedené charakteristiky usnadňují jejich použití v podmínkách urgentní medicíny [34].

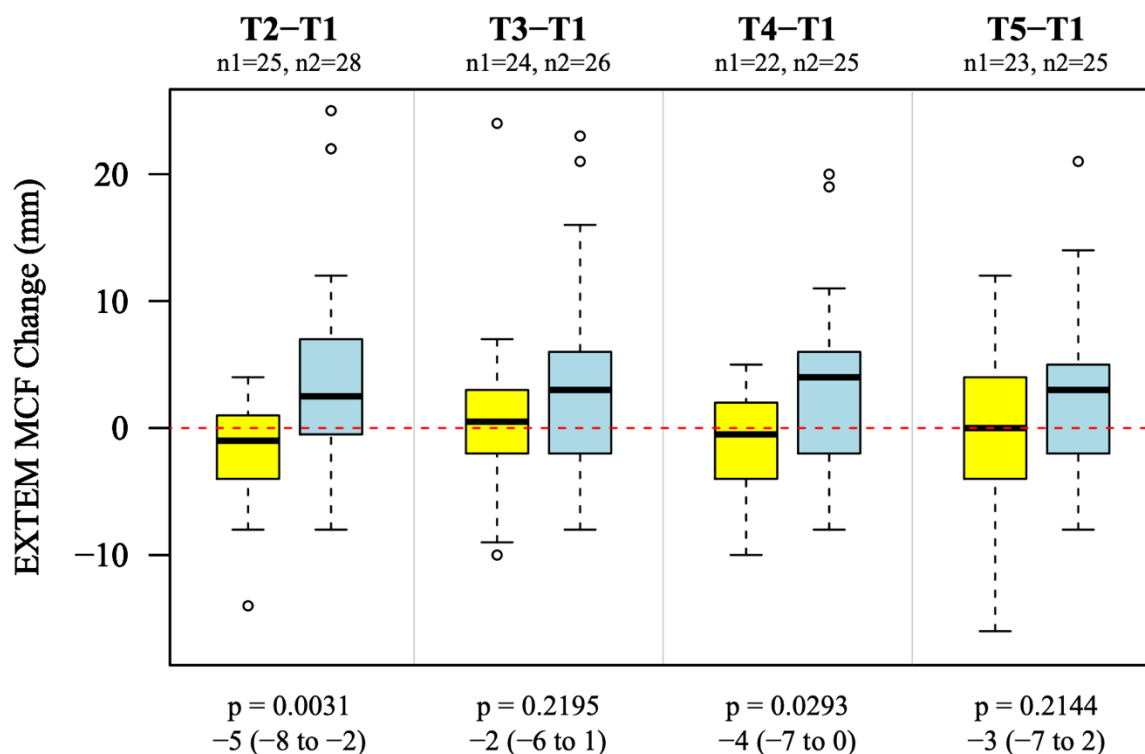
Multicentrická, dvojité zaslepená, randomizovaná Studie FInTIC se zabývala efektem podání koncentrátu fibrinogenu posádkou letecké záchranné služby na změnu síly koagula hodnocenou pomocí ROTEM FIBTEM testu, resp. koncentraci fibrinogenu v plazmě mezi vzorky krve odebranými na místě úrazu a při příjmu do traumacentra. Celkem 67 dospělých

pacientů se závažným úrazem, významným krvácením a nutností objemové terapie bylo randomizováno k podání dávky fibrinogenového koncentrátu v dávce přibližně 50 mg účinné látky na kilogram odhadnuté váhy pacienta nebo placebo.

V porovnání s kontrolní skupinou měli pacienti ve skupině intervenční signifikantně větší nárůst pevnosti koagula hodnoceného pomocí testu FIBTEM MCF při příjmu do nemocnice (Obrázek 11, T2), přičemž statisticky nesignifikantní rozdíl byl patrný i po 24 hodinách od příjmu (T5). Celková pevnost koagula hodnocená pomocí testu EXTEM MCF byla u pacientů léčených fibrinogenem vyšší při příjmu do nemocnice (Obrázek 12, T2) i po 9 hodinách po příjmu (T3). Autoři studie nehodnotili, zda podání fibrinogenu mělo vliv na celkový čas pacienta strávený v přednemocniční péči. Reportovaný čas mezi vznikem poranění a příjmem do nemocnice 73, resp. 76 minut je delší než v autorem provedené studii (68 minut). Rozdíl může být dán geografickými rozdíly oblastí, v nichž byly studie prováděny, odlišnými postupy nebo též prodlením při přípravě a podání studijní medikace [35].



Obrázek 11: Změny ve FIBTEM *maximum clot firmness* (FIBTEM MCF) mezi vzorky odebranými na místě úrazu (T1), při příjmu do nemocnice (T2), a v dalším průběhu (T3 = T2 + 3 hod, T4 = T2 + 9 hod, T5 = T2 + 24 hod, T6 = T2 + 48 hod, T7 = T2 + 7 dnů). Hodnoty hladiny statistické významnosti jsou uvedeny s rozdílem mezi skupinami (FC – Placebo) a 95% intervalem spolehlivosti. FC, *fibrinogen concentrate*. Adaptováno z ref. [35] s laskavým svolením *Wolters Kluwer Health, Inc.*



Obrázek 12: Změna v celkové síle koagula detekované pomocí testu EXTEM *maximum clot firmness* (ROTEM MCF) během prvních 24 hodin v porovnání se vzorkem odebraným na místě úrazu.

Význam T1–T5 viz popis u obr. 11. Žlutě kontrolní skupina, zeleně skupina léčená koncentrátem fibrinogenu. Hodnoty hladiny statistické významnosti jsou uvedeny s rozdílem mezi skupinami (FC – Placebo) a 95% intervalem spolehlivosti. FC, *fibrinogen concentrate*. Adaptováno z ref. [35] s laskavým svolením *Wolters Kluwer Health, Inc*.

Standardně dostupné metody kvantifikace funkčního fibrinogenu využívané v klinické praxi zahrnují stanovení jeho hladiny v centrální laboratoři pomocí Claussova testu nebo využití viskoelastických *point-of-care* metod. Oba způsoby jsou závislé na dostupné a funkční infrastruktuře, možnosti provést odběr krve a v případě *point-of-care* metod též na přítomnosti vyčlenitelného operátora, schopného uvedený test provést. Ačkoliv uvedené podmínky jsou rutinně splnitelné v nemocničním prostředí moderního civilního zdravotnictví v běžné době, jejich dosažitelnost může být limitována v případě situací s omezenou dostupností zdrojů (hromadná neštěstí, mimořádné události typu *black-out*, výpadek zásobování reagensy apod.).

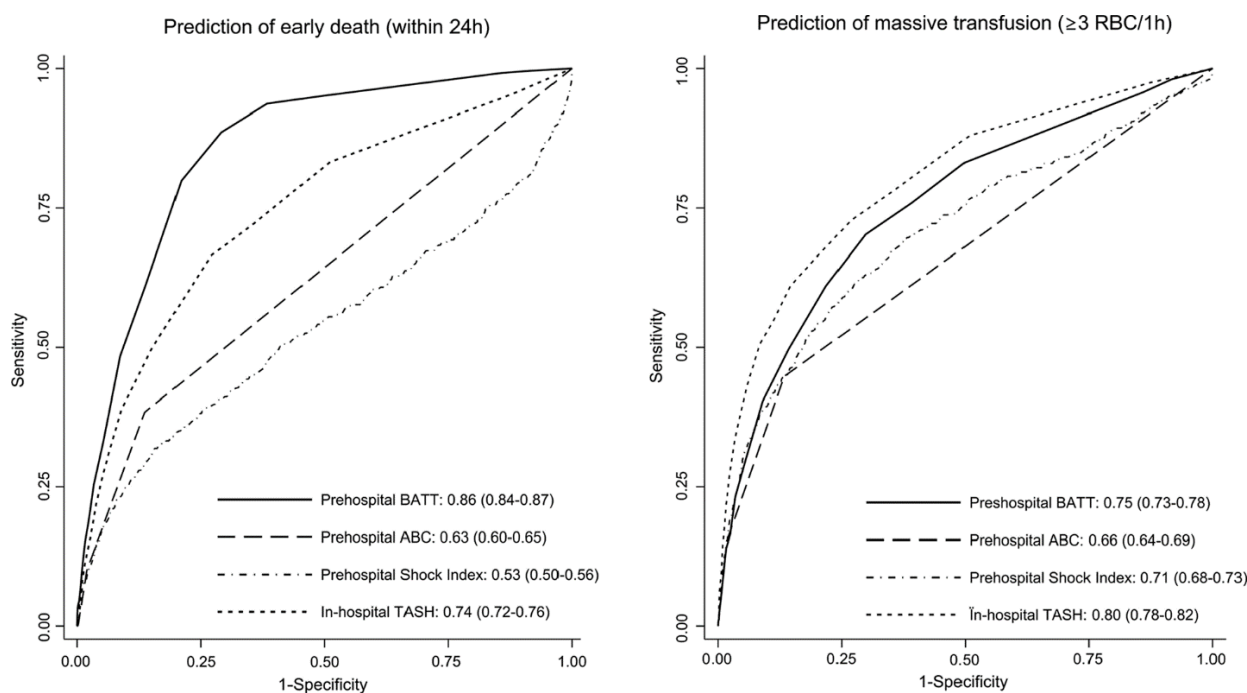
Možnost identifikace pacientů s hypofibrinogenemií již v přednemocniční péči hraje roli z pohledu včasného informování traumacentra o příjmu pacienta v pravděpodobnou koagulační poruchou (avízo). S ohledem na prostorové, technické a časové limitace přednemocniční péče o závažně poraněného pacienta je výhodou šokového indexu možnost jeho stanovení pouze na základě standardně měřených skutečností – krevního tlaku a srdeční frekvence.

Dle vědomostí autora, je provedená studie první, která přímo hodnotí vztah mezi šokovým indexem a koncentrací fibrinogenu v plazmě u pacientů se závažným úrazem. Dosavadní studie byly zaměřeny na predikci komplexní jednotky TIC, resp. potřeby podání masivní transfuze, většinou za pomoci skórovacích systémů zahrnujících více parametrů [20, 21, 121–132]. Jejich přehled a porovnání jsou uvedeny v dalším textu. Několik studií rovněž analyzovalo šokový index jako nástroj rozpoznání závažného úrazu, potřeby masivní transfuze nebo TIC definované pomocí kompozitního kritéria [131–133]

6.4.1. Šokový index u pacientů s úrazem

Paladino a kol. hodnotili diskriminační potenciál šokového indexu pro rozlišení závažného a nezávažného úrazu. Závažný úraz byl definován jako cokoliv z následujících: potřeba krevní transfuze, nebo pokles hematokritu o 10 a více procentních bodů v průběhu prvních 24 hodin nebo *Injury Severity Score* >15 bodů. Šokový index měl horší AUROC (0,63, 95% CI 0,59–0,67) než deficit bází (0,72, 95% CI 0,69–0,76) nebo sérový laktát (0,69, 95% CI 0,65–0,73). [133].

Další studie hodnotila schopnost šokového indexu predikovat potřebu masivní transfuze, definované jako podání ≥ 3 jednotek erytrocytů během první hodiny, nebo ≥ 10 jednotek během první 24 hodin od příjmu pacienta. Spolu s šokovým indexem byly hodnoceny *Assessment of Blood Consumption* (ABC) skóre, *Trauma-Associated Severe Haemorrhage* (TASH) skóre a *Bleeding Audit for Trauma* (BATT) skóre. Hodnocení proběhlo na vzorku 13222 pacientů zařazených ve *Swiss Trauma Registry*. Detaily zmíněných skórovacích systémů jsou uvedeny v přílohách 1, 4 a 7. Obrázek 13 ukazuje ROC křivky pro uvedenou analýzu. AUROC šokového indexu pro masivní transfuzi 0,71 (95% CI 0,73–0,78) je podobná mnou zjištěné hodnotě 0,79 (95% 0,66–0,91) pro detekci hypofibrinogenemie $<1,5 \text{ g.l}^{-1}$ [37, 132].



Obrázek 13: Křivky receiver operating characteristics pro šokový index a BATT, ABC a TASH skóre v predikci potřeby masivní transfuze >3 jednotek erytrocytů během první hodiny (vpravo), resp. úmrtí do 24 hodin od úrazu (vlevo).

U každého hodnoceného parametru je uvedena AUROC a rozpětí 95% intervalu spolehlivosti. Převzato z ref. [132], Licence *Creative Commons CC BY 4.0*, creativecommons.org/licenses/by/4.0

6.4.2. Studie zaměřené na predikci hypofibrinogenemie

Fibrinogen on Admission in Trauma Score (FibAT) bylo odvozeno na základě multivariantní logistické regrese na retrospektivním vzorku 2124 pacientů se závažným úrazem. Osm identifikovaných kritérií je uvedeno v Tabulce 7 [20].

FibAT skóre odpovídá počtu jednotlivých kritérií zjištěných u daného pacienta. Skóre prokázalo nejlepší výkonost na hladině 5 bodů s plochou pod ROC křivkou 0,82, specificitou 86 %, negativní prediktivní hodnotou 87 % a přesností 86 %. Detailní popis výkonnosti FibAT skóre je uveden v Tabulce 9 a 10. Podobně jako o šokového indexu skóre vykazuje lepší specificitu a negativní prediktivní hodnotu. Na autorem zvolené optimální *cut-off* hodnotě 5 bodů vykazuje srovnatelnou nebo horší přesnost než šokový index ≥ 1 (0,86 versus 0,87 resp. 0,92). Přestože FibAT vychází z více parametrů, z nichž některé jsou závislé na provedení paraklinických vyšetření, nepřináší proti šokovému indexu podstatnou výhodu.

Tabulka 9: Skóre *Fibrinogen on Admission in Trauma* (FibAT) – multivariační logistická regrese jednotlivých komponent skóre

Parametr	OR (95 % CI)
Věk <33 let	2,65 (1,92–3,65)
Srdeční frekvence v přednemocniční péči >100 .min ⁻¹	1,91 (1,38–2,64)
Systolický krevní tlak v přednemocniční péči <100 mmHg	2,45 (1,77–3,41)
ΔHb (přednemocniční péče – při příjmu do nemocnice >20 g.l ⁻¹	4,16 (2,87–6,02)
Kapilární hemoglobin při příjmu do nemocnice <120 g.l ⁻¹	2,55 (1,74–3,73)
Tělesná teplota <36 °C	2,15 (1,55–2,99)
Volná tekutina v dutině břišní při FAST vyšetření	2,32 (1,64–3,29)
Hladina laktátu v krvi při příjmu do nemocnice >2,5 mmol.l ⁻¹	2,01 (1,45–2,80)

Zkratky: FAST, *Focused Assesment with Sonography in Trauma*; Hb, Hemoglobin.

Adaptováno z ref. [20].

Tabulka 10: Výkonnost FibAT skóre při detekci hypofibrinogenemie <1,5 g.l⁻¹

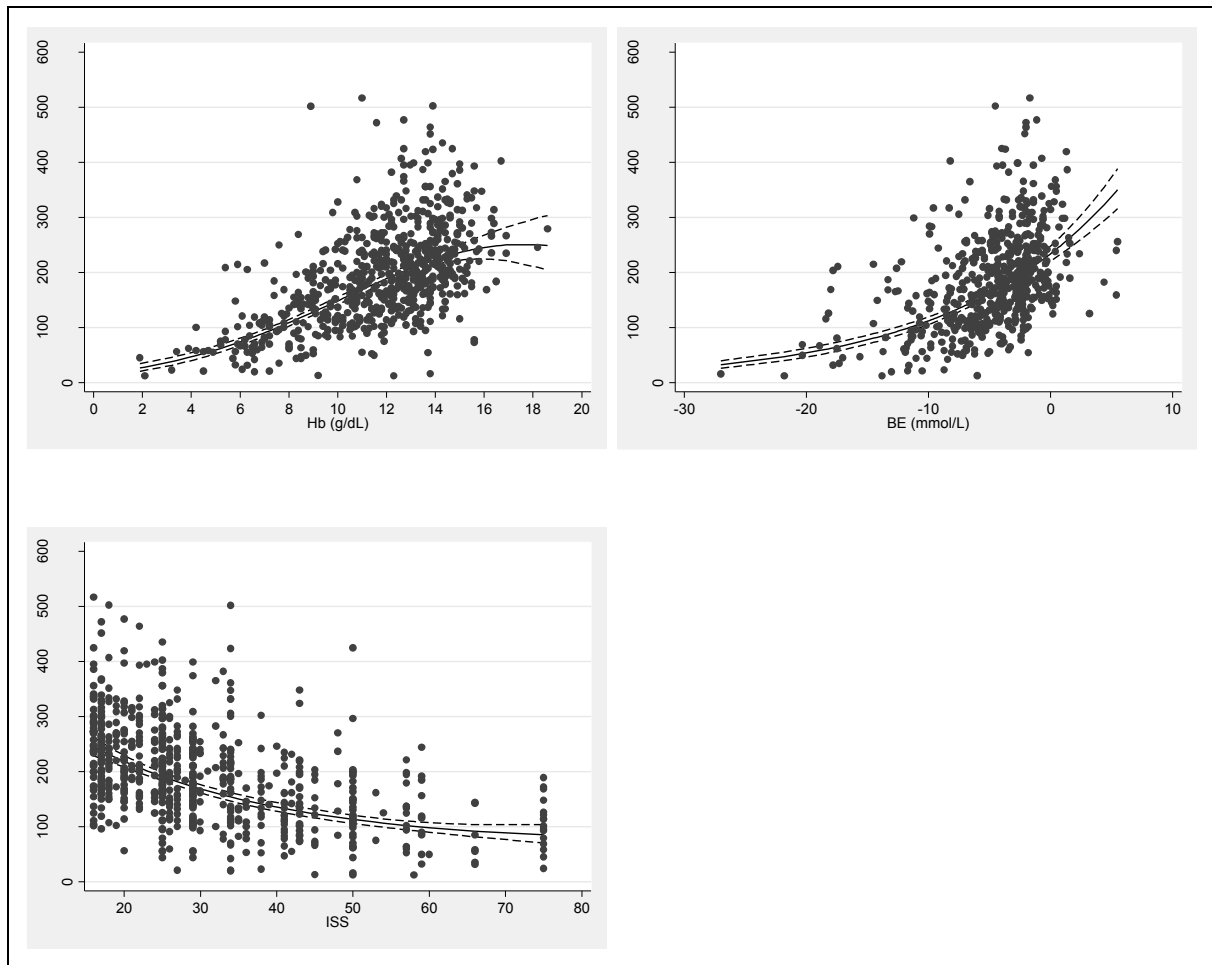
FibAT skóre	Senzitivita	Specificita	PPV	NPV	Přesnost
0	1,00	0,14	0,17	0,97	0,17
1	0,98	0,40	0,19	0,98	0,28
2	0,95	0,67	0,25	0,94	0,50
3	0,81	0,83	0,34	0,91	0,70
4	0,61	0,94	0,42	0,89	0,79
5	0,46	0,98	0,59	0,87	0,86
6	0,26	0,99	0,74	0,85	0,86
7	0,13	0,99	0,86	0,84	0,85
8	0,04	1,00	0,86	0,83	0,84

Zkratky: FibAT, *Fibrinogen on Admission in Trauma Score*; NPV, negativní prediktivní hodnota; PPV, pozitivní prediktivní hodnota. Adaptováno z ref. [20].

Další práce hodnotí na vzorku 675 pacientů možnost predikce vstupní snížené (1,5–2,0 g.l⁻¹) nebo kriticky nízké (<1,5 g.l⁻¹) hladiny fibrinogenu pomocí přebytku bázi (BE), koncentrace hemoglobinu (Hb), resp. *Injury Severity Score*. Hemoglobinemie prokázala lepší korelaci s poklesem plazmatického fibrinogenu než BE ($R^2 = 0,40$ vs. 0,29) [15] (Obrázky 14 a 15).

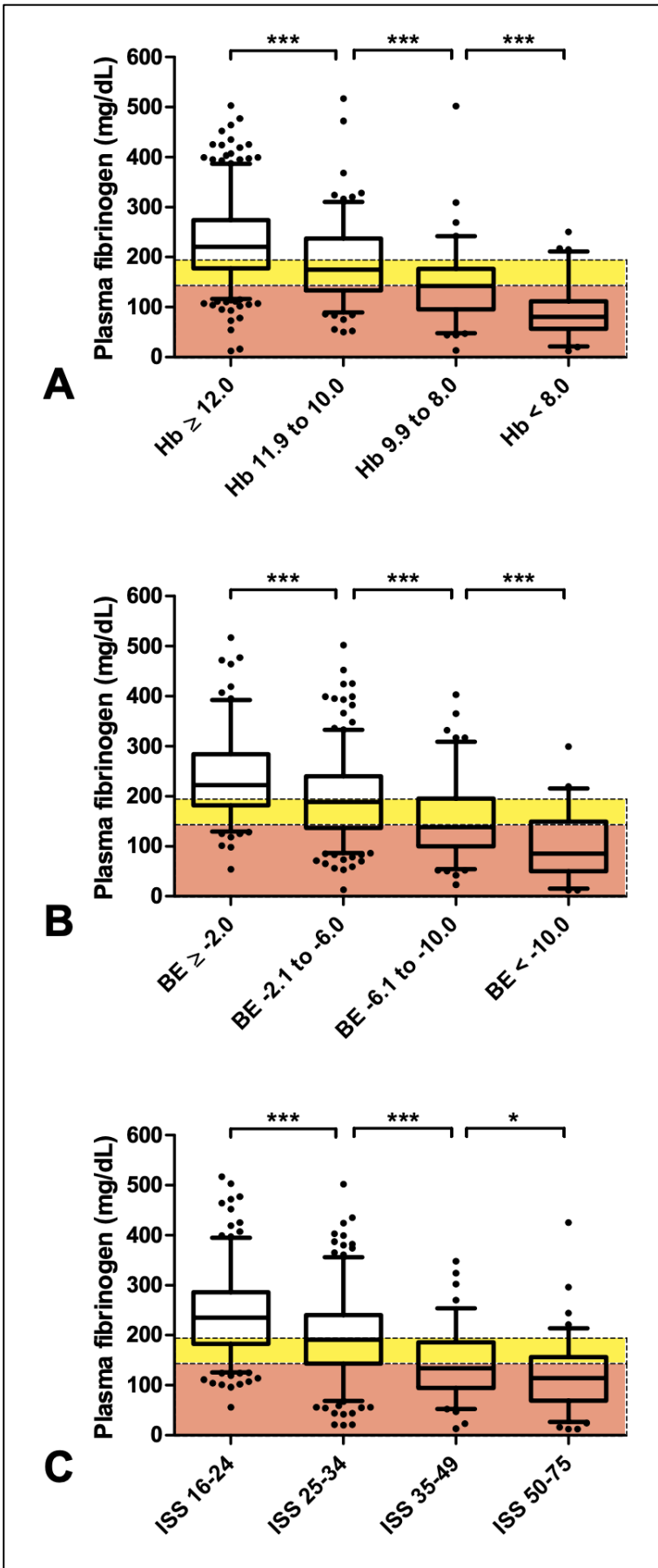
V kontextu akutní krevní ztráty pokles Hb koreluje s dilucí. Míra diluce je závislá na míře absorpce intersticiální tekutiny do krevního oběhu (autodiluce) a na množství podaných náhradních roztoků. Za předpokladu, že množství podaných roztoků je asociováno s velikostí krevní ztráty lze připustit, že pokles Hb odráží velikost krevní ztráty. Majoritním přispěvatelem přebytku bázi (jakkoliv ve smyslu poklesu pod hodnotu 0) je v rámci patofyziologie traumatického šoku laktátová acidóza vzniklá v přímém důsledku snížení dodávky kyslíku do tkání (DO₂) odpovídající stupni šoku a aktivace sympatiku. Z iatrogenních příčin se na rozvoji metabolické acidózy může podílet též využití nebalancovaných roztoků pro volumoterapii. V nadbytku přítomné chloridové anionty snižují diferencí silných iontů v séru, snižují BE a přispívají k acidóze a acidémii.

Zatímco tedy BE odráží zejména hloubku šoku, Hb kromě velikosti krevní ztráty (související též s hloubkou šoku) reflektuje rovněž míru hemodiluce, a tedy i diluci koagulačních faktorů. Z tohoto pohledu se jeví logické, že Hb lépe korelovala s hladinou fibrinogenu. Autoři ve své práci bohužel neuvádějí objem náhradních roztoků podaných před odběrem krve, a tedy není možné uvedenou hypotézu podpořit zjištěnými skutečnostmi.



Obrázek 14: Vztah mezi koncentrací hemoglobinu (Hb), přebytkem bází (BE) a *Injury Severity Score* (ISS) a koncentrací fibrinogenu (osa Y) v plazmě při příjmu pacienta do traumacentra

Plná čára zobrazuje regresní křivku, přerušované čáry horní a dolní hranice 95 % intervalu spolehlivosti. Jako nejsilnější prediktor byla zjištěna koncentrace hemoglobinu ($R^2 = 0.40$), následovaná hodnotou přebytku bází ($R^2 = 0,29$). Obrázky převzaty z ref. [15], licence Creative Commons CC BY 2.0, creativecommons.org/licenses/by/2.0.



Obrázek 15: Koncentrace fibrinogenu v plazmě stratifikované podle koncentrace hemoglobinu (Hb, g.dl⁻¹), přebytku báží (BE, mmol.l⁻¹) a *Injury Severity Score* (ISS), * = p < 0,001)**
 Žlutá oblast představuje sníženou hladinu fibrinogenu (150–200 g.dl⁻¹), červená kritickou hypofibrinogenemii (<150 g.dl⁻¹). Obrázek převzat z ref. [15] licence Creative Commons, CC BY 2.0, creativecommons.org/licenses/by/2.0

6.4.3. Predikce traumatem indukované koagulopatie

Publikované práce zaměřené k predikci TIC jako komplexního syndromu/diagnózy využívají jako výstup buď kritérium založené na standardních koagulačních testech (aPTT, INR), nebo různých kompozitních kritérií. Z pohledu klinického managementu takový nástroj sice poskytuje predikci TIC, ale nelze na jeho základě provést cílenou intervenci, nejedná se o tzv. *actionable result*.

Trauma-Induced Coagulopathy Clinical Score (TICSS) zahrnuje celkovou závažnost úrazu (vyplývající z příjmu pacienta cestou vysokoprahových lůžek traumacentra), systolický krevní tlak a rozsah významných poranění pro předpověď potřeby *damage control resuscitation* (DCR) při tupém poranění (Tabulka 11). Hodnota 10 bodů poskytovala PPV 72,7 % pro potřebu DCR, včetně nízkého fibrinogenu při přijetí do nemocnice, resp. do tří hodin po příjmu. Definice DCR obsahovala přítomnost všech 4 následujících faktorů: potřeba masivní transfuze (>4 jednotky erytrocytů během první hodiny), potřeba urgentního chirurgického či endovaskulárního výkonu k zástavě krvácení, přítomnost hemoragického šoku a laboratorní známky TIC (fibrinogen <1,5 g.l-1, INR >1,3, nebo více než 20% abnormalita CT, CFT, MCF a ML na ROTEM EXTEM) [121].

Tabulka 11: Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS)

Celková závažnost

- | | |
|--|---|
| – kritická (příjem cestou vysokoprahových lůžek) | 2 |
| – nízká | 0 |
-

Krevní tlak (TK)

- | | |
|---|---|
| – alespoň jeden přednemocniční systolický TK <90 mmHg | 5 |
| – systolický TK vždy >90 mmHg | 0 |
-

Rozsah významných poranění

- | | |
|-------------------------|---|
| – hlava a krk | 1 |
| – levá horní končetina | 1 |
| – pravá horní končetina | 1 |
| – levá dolní končetina | 1 |
| – pravá dolní končetina | 1 |
| – trup | 2 |
| – břicho | 2 |
| – pánev | 2 |
-

Zkratky: TK, krevní tlak. Adaptováno z ref. [121].

Vzhledem ke konstrukci skóre zvolená *cut-off* hodnota s nejlepší rozlišovací schopností 10 bodů téměř automaticky znamená potřebu započtení pěti bodů za nízký systolický krevní tlak, což implikuje roli šoku jako významného faktoru zohledněného v TICCS. Skutečnost, že pro toto kritérium stačí jedna změřená hodnota <90 mmHg, činí toto skóre rovněž citlivé vůči artefaktům měření krevního tlaku. TICSS skóre bylo rovněž validované na relativně malé kohortě 82 pacientů, z nichž pouze osm (9,7 %) mělo skóre vyšší než 10 bodů.

The Coagulopathy of Severe Trauma (COAST) Score bylo dovozeno na základě *single-center* kohorty 2905 pacientů The Alfred Trauma Registry, Melbourne, Austrálie [21]. Založeno je na parametrech dostupných již v přednemocniční péči (Tabulka 12). Jako *outcome* byla použita diagnóza TIC definovaná jako INR >1,5 nebo aPTT >60s. Skóre bylo externě validováno na souboru 15 370 pacientů německého registru TR-DGU (*TraumaRegister Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie*). Hodnota COAST skóre ≥ 3 body prokázala senzitivitu 21,6 %, specificitu 94,2 %, PPV 31,3 %, NPV 90,7 % a plochu pod ROC křivkou 0,625 (95% CI 0,61–0,64) [123].

Tabulka 12: The Coagulopathy of Severe Trauma (COAST) Score

Parametr	Hodnota	Počet bodů
Zaklínění	+	1
Dekomprese hrudníku	+	1
Poranění pánve nebo břicha	+	1
Tělesná teplota [°C]	<35	1
	<32	2
TKsys [mmHg]	<100	1
	<90	2

Zkratky: TK, krevní tlak. Adaptováno z ref. [21].

The Prediction of Acute Coagulopathy of Trauma (PACT) Score bylo derivováno na základě prospektivní kohortové studie 1963 pacientů se závažným úrazem s vyloučením pacientů s izolovaným traumatickým poškozením mozku nebo s popáleninami (Tabulka 13). Jako outcome byla zvolena diagnóza TIC definovaná jako hodnota INR >1,5 zjištěná v prvním odběru po příjmu pacienta. Maximální senzitivitu (73,1 %) a specificitu (73,8 %) vykázalo PACT skóre s *cut-off* hranicí nastavenou na ≥ 196 bodů. Zjištěná plocha pod ROC křivkou byla 0,80 (95% CI 0,60–0,80) [122].

Tabulka 13: The Prediction of Acute Coagulopathy of Trauma (PACT) Score

Parametr	Hodnota	Počet bodů
Přednemocniční šokový index	>1	90
Věk		1 bod/rok
Dopravní úraz	–	50
Glasgow Coma Scale		15 – GCS
Přednemocniční KPR	+	120
Přednemocniční intubace	+	50

Zkratky: GCS, Glasgow Coma Scale; KPR, kardiopulmonální resuscitace. Adaptováno z ref. [122].

Retrospektivní analýza kohorty 485 pacientů se závažným úrazem provedená Davidem et al. hodnotila schopnost vybraných parametrů přednemocniční péče – systolický krevní tlak, šokový index, *Glasgow Coma Scale*, *Resuscitation Consortium* (ROC) kritéria (TKsys <70 mmHg nebo TKsys 70–90 mmHg a zároveň HR >107 .min⁻¹), *Injury Severity Score*, množství podaných tekutin, podání noradrenalinu – predikovat přítomnost traumatem indukované koagulopatie (Tabulka 14). TIC byla ve studii definována jako kompozitní outcome složený z fibrinogenu <1,5 g.l⁻¹ nebo trombocytémie <10¹¹.l⁻¹ nebo protrombinový poměr >1,5) [131].

Tabulka 14: Výkonnost různých parametrů v detekci TIC

	práh	senzitivita	specifická	AUROC (95% CI)
Šokový index	>0,9	0,65	0,77	0,72 (0,64–0,78)
GCS	<8	0,62	0,73	Neuvedeno
ROC kritéria	+	0,43	0,93	0,68 (0,63–0,73)
ISS	>34	0,61	0,89	0,84 (0,80–0,88)
Noradrenalin	+	0,63	0,88	0,75 (0,70–0,79)
Tekutiny	>1000 ml	0,74	0,74	0,80 (0,75–0,84)

Zkratky: AUROC, plocha pod křivkou receiver operating characteristics; CI, interval spolehlivosti; GCS, *Glasgow Coma Scale*; ISS, *Injury Severity Score*; ROC, *Resuscitation Outcome Consortium*. Adaptováno z ref. [131].

Zjištěná hodnota senzitivity a specifickosti šokového indexu byla podobná jako v naší kohortě při testu pro hodnotu přednemocničního indexu s nejlepším Youdenovým J ($SI \geq 0,92$, senzitivita 0,73, specifická 0,88).

Tabulka 15 shrnuje výsledky diskutovaných studií spolu s výsledky zde popisované studie. Potřebu masivní transfúze lze v kontextu traumatu považovat na nepřímou známku TIC. Její potřeba je podmíněna velikostí krevní ztráty, která koreluje se s hloubkou šoku. Hloubka šoku je pak asociována se závažností TIC [15].

Tabulka 15: porovnání studií vyživajících šokový index v klinické stratifikaci pacientů s úrazem a studií identifikujících hypofibrinogenemii na základě surogátních parametrů.

Studie	Kohorta	Hodnocený parametr	Outcome	AUROC (95% CI)	Se (95% CI)	Sp (95% CI)
Škola et al., 2023 [37]	prospektivní kohorta 264 pacientů se závažným úrazem (průměr ISS =13,6)	přednemocniční šokový index ≥ 1	fibrinogen $<1,5 \text{ g.l}^{-1}$	0,79 (0,66–0,91)	0,50 (0,19–0,81)	0,88 (0,83–0,92)
		nemocniční šokový index ≥ 1	fibrinogen $<1,5 \text{ g.l}^{-1}$	0,77 (0,63–0,90)	0,30 (0,07–0,65)	0,94 (0,83–0,92)
Costa et al., 2022 [132]	retrospektivní analýza 13222 pacientů Swiss Trauma Registry	přednemocniční šokový index $\geq 0,9$	MT $>3\text{U}/1\text{hod}$	0,71 (0,73–0,78)	0,39	0,90
			MT $>10\text{U}/24\text{hod}$	0,84 (0,80–0,88)*		
		nemocniční šokový index $\geq 0,9$	MT $>3\text{U}/1\text{hod}$	0,74 (0,72–0,77)*		
			MT $>10\text{U}/24\text{hod}$	0,89 (0,80–0,92)*		
Gauss et al., 2018 [20]	retrospektivní kohorta 2936 pacientů, databáze TraumaBase, (medián ISS =13)	FibAT skóre >5 bodů	fibrinogen $<1,5 \text{ g.l}^{-1}$	0,82	0,46	0,98

Studie	Kohorta	Hodnocený parametr	Outcome	AUROC (95% CI)	Se (95% CI)	Sp (95% CI)
David et al., 2017 [131]	retrospektivní kohorta 485 pacientů, trauma registru RESUVAL (medián ISS =26)	šokový index >0,9	TIC definovaná jako protrombinový poměr >1,5, počet trombocytů <100 G.l ⁻¹ nebo fibrinogen <1,5 g.l ⁻¹	0,72 (0,64–0,78)	0,65	0,77
		ISS >34		0,84 (0,80–0,88)	0,61	0,89
		tekutiny >1000 ml		0,80 (0,75–0,84)	0,74	0,74
		ROC kritéria +		0,68 (0,63–0,73)	0,61	0,89
		Noradrenalin +		0,75 (0,70–0,79)	0,63	0,88
Tonglet et al., 2014 [121]	prospektivní kohorta 82 pacientů se závažným úrazem	TICCS skóre >10 bodů	potřeba damage control resuscitation (zahrnující přítomnosti TIC)	0,98 (0,92–1,00)	1,00	0,95
Paladino et al., 2011 [133]	prospektivní kohorta 1435 pacientů	nemocniční šokový index ≥1	závažný úraz (ISS >15)	0,63 (0,59–0,67)	0,18 (0,13–0,23)	0,92 (0,90–0,93)
Peltan et al., 2016 [122]	prospektivní kohorta 1963 pacientů se závažným úrazem	PACT skóre ≥196 bodů	TIC definovaná jako INR >1,5	0,80 (0,60–0,80)	0,73	0,73

Studie	Kohorta	Hodnocený parametr	Outcome	AUROC (95% CI)	Se (95% CI)	Sp (95% CI)
Mitra et al., 2011 [123]	Retrospektivní kohorta 2905 pacientů <i>The Alfred</i>	COAST skóre ≥3 body	TIC definovaná jako INR >1,5	0,63 (0,61–0,64)	0,22	0,94
Thorn et al., 2021 [123]	<i>Trauma Registry</i>					

Zkratky: AUROC, plocha pod křivkou *receiver operating characteristics*; FibAT, Skóre *Fibrinogen on Admission in Trauma*; Fibrinogen ISS, *Injury Severity Score*; MT, masivní transfúze; Se, senzitivita; Sp, specificita; TICCS, *Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score*; U, transfuzní jednotka. Hodnoty v závorce představují dolní a horná limit 95 % intervalu spolehlivosti, pokud byly v původní práci uvedeny. *Hodnota *C-statistic*.

Plocha pod ROC křivkou pro hladinu fibrinogenu $<1,5 \text{ g.l}^{-1}$ nebo kompozitní kritérium TIC se v jednotlivých studiích pohybovala v rozmezí 0,68–0,84. Zjištěná senzitivita v publikovaných případech byla v pásmu 0,3–0,74 a byla nižší než specifická (0,74–0,94). Prediktivní hodnoty či přesnost nebyly v hodnocených studiích konzistentně reportovány, a tedy není možné provést jejich porovnání.

Dvě studie se z uvedeného vymykají. TICCS skóre vykazalo excelentní AUROC 0,98 (95 % CI 0,92–1,00), senzitivitu i specificku pro předpověď potřeby *damage control resuscitation* zahrnující i traumatem indukovanou koagulopatii. Počet hodnocených pacientů ve studii byl nicméně nízký ($n = 82$), z nichž pouze 8 bylo klasifikováno jako outcome pozitivní. TICCS skóre jako takové navíc nebylo zamýšleno pro detekci hypofibrinogenemie, ale jako nástroj pro screening pacientů v prostředí s velmi nízkou prevalencí úrazových pacientů (urgentní příjmy všeobecných nemocnic v oblastech bez existence sítě dedikovaných traumacenter) [121].

Šokový index vykazal výrazně nižší AUROC 0,63 (95% CI 0,59–0,67) a nízkou senzitivitu 0,18 [133] pro identifikaci pacientů se závažným úrazem založenou na anatomických kritériích obsažených v *Injury Severity Score* [133]. Uvedené zjištění komplementuje výsledky výše diskutované práce, kde ze zvolených parametrů (BE, Hb, ISS) vykazalo ISS nejslabší korelaci se získanou hypofibrinogenemií [15].

6.4.4. Predikce potřeby masivní transfuze

Hypofibrinogenemie je nezávislým prediktorem potřeby masivní transfuze, definované obvykle jako podání více než 10 jednotek erytrocytů během prvních 24 hodin od úrazu. Fibrinogen $<1,48 \text{ g.l}^{-1}$ stejně jako FIBTEM A10 $<4 \text{ mm}$ predikovaly potřebu podání masivní transfuze s AUROC 0,87 (95% CI 0,78–0,87) [11]. Ve studii Davenporta a kol. EXTEM A5 $<35 \text{ mm}$ predikoval masivní transfuzi se senzitivitou 0,71 a specificku 0,85 [16]. Vzhledem k tomu, že TIC (se složkou hypofibrinogenemie) je asociována s potřebou masivní transfuze a popsáním patofyziologickým mechanismům vzniku TIC, je možné považovat potřebu masivní transfuze za náhradní (surogátní) známku hypofibrinogenemie a porovnat efektivitu šokového indexu se skórovacími systémy derivovanými pro predikci potřeby masivní transfuze.

Tabulka porovnává výkonost jednotlivých prediktorů masivní transfuze. Detaily k jednotlivým skórovacím systémům jsou uvedeny v přílohách 1–6 [130,132]. Všechna porovnávaná skóre v sobě zahrnují obě komponenty šokového indexu – systolický krevní tlak

a srdeční frekvenci. Z porovnání vyplývá, že pro detekci masivní transfuze, klinicky spojené s TIC/hypofibrinogenemií prostý výpočet šokového indexu poskytuje srovnatelnou AUROC jako nejvýkonnější skóre TASH.

Tabulka 16: Porovnání výkonosti jednotlivých skórovacích systému v predikci potřeby masivní transfuze (>10 jednotek erytrocytů/24h)

Skóre	TASH [129]	PWH [134]	Vandromme [126]	Larson [124]	Schreiber [125]	ABC [128]	Šokový index [132]
AUROC (95% CI)	0,89 (0,87–0,91)	0,86 (0,84–0,88)	0,84 (0,82–0,86)	0,82 (0,80–0,85)	0,80 (0,77–0,83)	0,76 (0,73–0,79)	0,89 (0,80–0,92)
Cut-off	≥8,5	≥2,5	≥1,5	≥1,5	≥0,5	≥0,5	≥0,9
Senzitivita	0,84	0,80	0,79	0,71	0,86	0,76	neuveďeno
Specificita	0,78	0,787	0,76	0,80	0,61	0,70	neuveďeno
PPV	0,19	0,18	0,17	0,17	0,12	0,13	neuveďeno
NPV	0,99	0,99	0,98	0,98	0,99	0,98	neuveďeno

Zkratky: ABC, Assessment of Blood Consumption Score; AUROC, plocha pod křivkou receiver operating characteristics; CI, interval spolehlivosti; NPV, negativní prediktivní hodnota; PPV, pozitivní prediktivní hodnota; PWH, Prince of Wales Hospital Score; TASH, Trauma Associated Severe Hemorrhage Score. Detailní popis jednotlivých skóre je uveden v přílohách 1–6. Tabulka adaptována z ref. [130] s doplněním o data z ref. [132].

Konzistentně s výsledky zde diskutované studie všechna uvedená skóre vykazují nízkou pozitivní prediktivní hodnotu (0,12–0,19) a vysokou negativní prediktivní hodnotu (0,98–0,99). Hodnoty obou charakteristik jsou přitom porovnatelné – PPV 0,19 a NPV 0,97 pro šokový index při příjmu ≥ 1 a fibrinogen $< 1,5 \text{ g.l}^{-1}$. Lze vyslovit hypotézu, že uvedené zjištění je důsledkem: 1) zahrnutí TKsys a srdeční frekvence ve všech diskutovaných skórovacích systémech a 2) společným patofyziologickým podkladem hypofibrinogenemie a masivní transfuze.

Šokový index, přes svoji jednoduchost, může představovat alternativu ke komplexnějším možnostem detekce rizika hypofibrinogenemie či potřeby masivní transfuze s přesností (tj. proporcí správně zařazených pacientů) dosahující 92 % (95% CI 88–95%). Vysoká negativní prediktivní hodnota umožňuje jeho využití jako *screeningového* nástroje zaměřeného na *rule-out* rizika závažné hypofibrinogenemie, resp. identifikaci pacientů s rizikem TIC s následnou možností aktivace následných diagnosticko-terapeutických postupů, prioritizaci pacienta atd.

Štěžejní výhoda šokového indexu spočívá v jeho naprosté jednoduchosti a univerzální dostupnosti všude tam, kde jsou k dispozici tonometr a časomíra. To z něj činí nástroj vysoce vhodný do prostředí s limitovanou dostupností zdrojů, ať již absolutní nebo relativní při situacích tzv. hromadného postižení zdraví. Protože vychází z rutinně prováděných klinických vyšetření, jeho stanovení nevyžaduje provedení žádných aditivních postupů, které by potenciálně mohly prodloužit dobu od úrazu do dosažení kontroly krvácení, která zůstává prioritní (doporučení třídy Ib, *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition*) [19].

6.4.5. Limitace práce

Provedená studie má několik limitací. Zaprvé, do studie byli jako *convenience sample* zařazeni pouze pacienti s traumatem přijatí od posádek letecké záchranné služby, nikoliv všichni pacienti se závažným úrazem (tedy nebyli zařazeni pacienti, kteří do nemocnice přijeli prostřednictvím pozemních výjezdových skupin zdravotnické záchranné služby). Toto řešení bylo zvoleno z důvodu předpokladu lepší *compliance* limitovaného počtu posádek leteckých výjezdových skupin s předáváním vytištěného záznamu vitálních funkcí. Omezení pouze na vytištěné záznamy umožnilo vyloučit zkreslení, které by jinak mohlo vzniknout při manuálním přepisu hodnot vitálních funkcí do záznamu o výjezdu, či z vynechání některých změřených

hodnot. Ve srovnání se záchrannou službou na zemi je personál letecké záchranné služby omezen počtem, což zvýšilo compliance s protokolem studie a umožnilo získat záznam vitálních funkcí u 93 % zařazených pacientů. Protože AUROC šokového indexu detekci hypofibrinogenemie byla porovnatelná s AUROC pro masivní transfuzi či TIC v jiných studiích, nedomnívám se, že by zvolená vzorkovací metoda významným způsobem vnesla do studie zkreslení.

Zadruhé, hodnoty přednemocničního šokového indexu byly významně vyšší v jednom z center, stejně jako podíl pacientů se šokovým indexem ≥ 1 a vyšším průměrným ISS. To může odpovídat rozdílnému nastavení prahu pro využití letecké záchranné služby mezi oběma regiony, resp. odlišnému přístupu k provádění triáže nebo směřování pacientů. Odráží se nicméně rovněž v trendu směrem k nižší hladině vstupního fibrinogenu v dané skupině, což lze zdůvodnit z pohledu patofyziologie možným *dose-response* vztahem mezi stupněm šoku a fibrinogenemii.

Zatřetí, pouze malá část pacientů (4,2 %) měla hypofibrinogenemii $< 1,5 \text{ g.l}^{-1}$. To může být způsobeno spojeným efektem nízké průměrné závažnosti poranění (ISS 13,6 bodu) a krátkého průměrného časového intervalu od úrazu po příjem do nemocnice (68 minut), resp. do odběru krve (76 minut). Malá prevalence pacientů s hypofibrinogenemií ve studovaném vzorku mohla ovlivnit pozitivní prediktivní hodnotu, která se ukázala být nízká (16 % pro přednemocniční šokový index a 19 % pro hodnotu při příjmu do nemocnice). Na druhou stranu i ostatní diskutované skórovací systémy vykazaly nejnižší výkonnost právě u pozitivní prediktivní hodnoty [20, 121, 125, 126, 128–130, 134].

Začtvrté, ve studii nebyly zohledněny žádné terapeutické intervence v přednemocniční péči, které mohly potenciálně ovlivnit hladinu fibrinogenu nebo šokový index. Například volumoterapie mohla vést k diluci fibrinogenu a podání vazopresorů mohlo ovlivnit hodnotu šokového indexu. Přednemocniční ošetření pacientů s poraněním však respektovalo platná doporučení, které prioritizovaly rychlý transport a implementaci strategie permissivní hypotenze v případě absence poranění mozku [135]. Je třeba poznamenat, že tato studie měla za cíl zhodnotit šokový index jako jednoduchý a dostupný nástroj pro reálné použití. Z tohoto hlediska se přehlížení potenciálního vlivu přednemocničního ošetření jeví spíše jako silná stránka než omezení, protože odráží skutečné potenciální využití šokového indexu v prostředí urgentní medicíny.

Zapáté, 98 % pacientů v hodnocené kohortě pacientů utrpělo tupé trauma a studie byla prováděna v civilním prostředí. Výsledky proto nemusí odrážet kontext pronikajících poranění nebo bojová poranění. Na druhou stranu v porovnání skórovacích systémů derivovaných z civilní (TASH, PWH, Vandromme, ABC) nebo vojenské sféry (Larson, Schreiber) nebyly zjištěny velké rozdíly v prediktivních hodnotách pro detekci masivní transfuze a je možné, že šokový index by vykázal podobné charakteristiky [124–126, 128, 129, 134].

7. Závěry

Předložená disertační práce shrnuje problematiku vzniku získaného deficitu fibrinogenu u dospělých pacientů se závažným úrazem a jeho časné detekce. V provedené studii na kohortě 264 pacientů se závažným úrazem byla ověřena možnost využití šokového indexu jako prediktoru závažné hypofibrinogenemie indikované k cílené substituční léčbě. Prezentované použití šokového indexu je původní myšlenkou autora této práce a bylo publikováno v roce 2023 v *Journal of Clinical Medicine* [37].

Šokový index prokázal vysokou negativní prediktivní hodnotu 97 % a přesnost až 92 %. Tyto zjištěné hodnoty byly srovnatelné s výkonem řady komplikovanějších a komplexnějších skórovacích systémů, které vyžadují provedení zobrazovacích nebo laboratorních vyšetření, a tedy dostupnost jejich výsledku není v podmínkách urgentního ošetření pacienta se závažným úrazem okamžitá. Výsledky této práce jsou klinicky využitelné například pro zpřesnění triáže pacientů s úrazem, jako jednouchý klinický nástroj pro podporu rozhodování v urgentní medicíně, či jako diagnostický prostředek pro situace s omezenou dostupností speciálních vyšetření.

8. Seznam literatury

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020; 396(10258): 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. Eurostat data browser. Causes of death - deaths by country of residence and occurrence. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH_CD_ARO__custom_6117957/default/table?lang=en&page=time:2019. 2023.
3. Tien HC, Spencer F, Tremblay LN, Rizoli SB, Brenneman FD. Preventable deaths from hemorrhage at a Level I Canadian trauma center. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2007; 62(1): 142–146. DOI: 10.1097/01.ta.0000251558.38388.47.
4. Sauaia A, Moore F. Epidemiology of Trauma Deaths: A Reassessment. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1995; 38(2): 185–193.
5. Simmons RL, Collins JA, Heisterkamp CA, Millis DE, Andren R, Phillips LL. Coagulation Disorders in Combat Casualties. *Annals of Surgery*. 1969; 169(4): 455–482. DOI: 10.1097/00000658-196904000-00001.
6. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute Traumatic Coagulopathy. *Journal of Trauma*. 2003; 54(6): 1127–1130. DOI: 10.1097/01.TA.0000069184.82147.06.
7. MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *Journal of Trauma*. 2003; 55(1): 39–44. DOI: 10.1097/01.TA.0000075338.21177.EF.
8. Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood*. 2016; 128(8): 1043–1049. DOI: 10.1182/blood-2016-01-636423.
9. Cohen MJ, Kutcher M, Redick B, Nelson M, Call M, Knudson M, *et al*. Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013; 75(1 SUPPL1): S40. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828fa43d.

10. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, *et al.* Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012; 10(7): 1342–1351. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x.
11. Schöchl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, *et al.* FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Critical Care*. 2011; 15(6). DOI: 10.1186/cc10539.
12. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, Brohi K, Cohen MJ, Johansson PI, *et al.* Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: A multicentre observational study. *Critical Care*. 2014; 18(2). DOI: 10.1186/cc13798.
13. Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, Schöchl H, Shulman I, Nelson J, *et al.* Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013; 216(2): 290–297. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.10.017.
14. Chambers LA, Chow SJ, Shaffer LET. Frequency and characteristics of coagulopathy in trauma patients treated with a low- or high-plasma-content massive transfusion protocol. *American Journal of Clinical Pathology*. 2011; 136(3): 364–370. DOI: 10.1309/AJCPH16YXJEFSHEO.
15. 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. *Critical Care*. 2013; 17(4). DOI: 10.1186/cc12816.
16. Davenport R, Manson J, De’Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, *et al.* Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Critical Care Medicine*. 2011; 39(12): 2652–2658. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182281af5.
17. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fléron MH, Leroux G, Samama CM. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery: A multicenter study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 101(2): 394–401. DOI: 10.1160/TH08-06-0383.

18. Volod O, Bunch CM, Zackariya N, Moore EE, Moore HB, Kwaan HC, *et al.* Viscoelastic Hemostatic Assays: A Primer on Legacy and New Generation Devices. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(3). DOI: 10.3390/jcm11030860.
19. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, *et al.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Critical Care*. 2023; 27(1). DOI: 10.1186/s13054-023-04327-7.
20. Gauss T, Champion S, Kerever S, Eurin M, Raux M, Harrois A, *et al.* Fibrinogen on Admission in Trauma score. *European Journal of Anaesthesiology*. 2018; 35(1): 25–32. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000734.
21. Mitra B, Cameron PA, Mori A, Maini A, Fitzgerald M, Paul E, *et al.* Early prediction of acute traumatic coagulopathy. *Resuscitation*. 2011; 82(9): 1208–1213. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.04.007.
22. Cannon CM, Braxton CC, Kling-Smith M, Mahnken JD, Carlton E, Moncure M. Utility of the shock index in predicting mortality in traumatically injured patients. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2009; 67(6): 1426–1430. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181bbf728.
23. Allgöwer M, Burri C. Schockindex. *Dtsch Med Wochenschr*. 1967; 92(43): 1947–1950. DOI: 10.1055/s-0028-1106070.
24. Vandromme MJ, Griffin RL, Kerby JD, McGwin G, Rue LW, Weinberg JA. Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: Utility of the prehospital shock index. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2011; 70(2): 384–390. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182095a0a.
25. Mutschler M, Nienaber U, Münzberg M, Wöfl C, Schoechl H, Paffrath T, *et al.* The Shock Index revisited - a fast guide to transfusion requirement? A retrospective analysis on 21,853 patients derived from the TraumaRegister DGU®. *Critical Care*. 2013; 17(4). DOI: 10.1186/cc12851.
26. Era S, Matsunaga S, Matsumura H, Murayama Y, Takai Y, Seki H. Usefulness of shock indicators for determining the need for blood transfusion after massive obstetric

- hemorrhage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015; 41(1): 39–43. DOI: 10.1111/jog.12480.
27. Lamb CM, Macgoey P, Navarro AP, Brooks AJ. Damage control surgery in the era of damage control resuscitation. *British Journal of Anaesthesia*. 2014; 113(2): 242–249. DOI: 10.1093/bja/aeu233.
 28. Vang M, Østberg M, Steinmetz J, Rasmussen LS. Shock index as a predictor for mortality in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2022; 48(4): 2559–2566. DOI: 10.1007/s00068-022-01932-z.
 29. James A, Abback PS, Pasquier P, Ausset S, Duranteau J, Hoffmann C, *et al*. The conundrum of the definition of haemorrhagic shock: a pragmatic exploration based on a scoping review, experts' survey and a cohort analysis. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2022; 48(6): 4639–4649. DOI: 10.1007/s00068-022-01998-9.
 30. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Fabian T, Paffrath 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®. *Critical Care*. 2013; 17(2). DOI: 10.1186/cc12555.
 31. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, *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. *The Lancet Haematology*. 2017; 4(6): e258–e271. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30077-7.
 32. Aubron C, Reade MC, Fraser JF, Cooper DJ. Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients—a systematic review. *Journal of Critical Care*. 2014; 29(3): 471.e11–471.e17. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.12.011.
 33. Nascimento B, Callum J, Tien H, Peng H, Rizoli S, Karanicolas P, *et al*. Fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma (FiiRST): a randomized feasibility trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2016; 117(6): 775–782. DOI: 10.1093/bja/aew343.

34. Yamamoto K, Yamaguchi A, Sawano M, Matsuda M, Anan M, Inokuchi K, *et al.* Pre-emptive administration of fibrinogen concentrate contributes to improved prognosis in patients with severe trauma. *Trauma Surgery and Acute Care Open*. 2016; 1(1). DOI: 10.1136/tsaco-2016-000037.
35. Ziegler B, Bachler M, Haberfellner H, Niederwanger C, Innerhofer P, Hell T, *et al.* Efficacy of prehospital administration of fibrinogen concentrate in trauma patients bleeding or presumed to bleed (FlinTIC): A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised pilot study. *European Journal of Anaesthesiology*. 2021; 38(4): 348–357. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001366.
36. Hagemo JS. Prehospital detection of traumatic coagulopathy. *Transfusion*. 2013; 53(SUPPL. 1). DOI: 10.1111/trf.12035.
37. Škola J, Bílská M, Horáková M, Tégl V, Beneš J, Škulec R, *et al.* Shock Index for Early Detection of Low Plasma Fibrinogen in Trauma: A Prospective Observational Cohort Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(4). DOI: 10.3390/jcm12041707.
38. Hoffman M, Monroe D. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001; 85(06): 958–965. DOI: 10.1055/s-0037-1615947.
39. Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *The American Journal of Pathology*. 1989; 134(5): 1087–1097.
40. Miller LL, Bly CG, Watson ML, Bale WF. The dominant role of the liver in plasma protein synthesis: A direct study of the isolated rat liver with the aid of lysine- ϵ -C¹⁴. *The Journal of Experimental Medicine*. 1951; 94(5): 431. DOI: 10.1084/JEM.94.5.431.
41. Takeda Y. Studies of the Metabolism and Distribution of Fibrinogen in Healthy Men with Autologous ²⁵I-labeled Fibrinogen *. *Journal of Clinical Investigation*. 1966; 45(1). DOI: 0.1172/JCI105314.
42. Weisel JW. Fibrinogen and Fibrin. *Advances in Protein Chemistry*. 2005; 70: 247–299. DOI: 10.1016/S0065-3233(05)70008-5.
43. Simpson Haidaris P. Induction of fibrinogen biosynthesis and secretion from cultured pulmonary epithelial cells. *Blood*. 1997; 89(3): 873–882.

44. De Vries JJ, Snoek CJM, Rijken DC, De Maat MPM. Effects of Post-Translational Modifications of Fibrinogen on Clot Formation, Clot Structure, and Fibrinolysis: A Systematic Review. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020; 40(3): 554–569. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313626.
45. Collen D, Tytgat GN, Claeys H, Piessens R. Metabolism and Distribution of Fibrinogen. I. Fibrinogen Turnover In Physiological Condition in Humans. *British Journal of Haematology*. 1972; 22(6): 681–700. DOI: 10.1111/J.1365-2141.1972.TB05715.X.
46. Bleich HL, Boro ES, Nossel HL. Radioimmunoassay of Fibrinopeptides in Relation to Intravascular Coagulation and Thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 1976; 295(8): 428–432. DOI: 10.1056/NEJM197608192950807.
47. Doolittle RF. Fibrinogen and fibrin. *Annual Review of Biochemistry*. 1983; 53: 195–229. DOI: 10.1146/ANNUREV.BI.53.070184.001211.
48. Mosesson MW, DiOrio JP, Siebenlist KR, Wall JS, Hainfeld JF. Evidence for a second type of fibril branch point in fibrin polymer networks, the trimolecular junction. *Blood*. 1993; 82(5): 1517–1521.
49. Procyk R, Adamson L, Block M, research BBT, 1985 undefined. Factor XIII Catalyzed Formation of Fibrinogen-Fibronectin Oligomers—a Thiol Enhanced Process. *Thrombosis Research*. 1985; 40(6): 833–852.
50. Sakata Y, Aoki N. Cross-linking of alpha 2-plasmin inhibitor to fibrin by fibrin-stabilizing factor. *J Clin Invest*. 1980; 65(2): 290–297.
51. Cheresch D, Berliner S, Vicente V, Cell ZR, 1989 undefined. Recognition of distinct adhesive sites on fibrinogen by related integrins on platelets and endothelial cells. *Cell*. 1989; 58(5): 945–953.
52. Longstaff C, Thelwell C, Blood SW, Journal T, 2011 undefined. The interplay between tissue plasminogen activator domains and fibrin structures in the regulation of fibrinolysis: kinetic and microscopic studies. *Blood*. 2011; 117(2): 661–668.
53. Nieuwenhuizen W. Fibrin-mediated plasminogen activation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001; 936: 237–246. DOI: 10.1111/J.1749-6632.2001.TB03512.X.

54. Iwamoto M. Plasminogen-Plasmin System IX. Specific Binding of Tranexamic Acid to Plasmin. *Thrombosis and Haemostasis*. 1975; 33(03): 573–585. DOI: 10.1055/s-0038-1647851.
55. Martinez J, MacDonald K, Palascak J. The role of sialic acid in the dysfibrinogenemia associated with liver disease: distribution of sialic acid on the constituent chains. *Blood*. 1983; 61(6): 1196–1202. DOI: 10.1182/blood.V61.6.1196.1196.
56. Regañón E, Vila V, Aznar J, Garrido G, Estellés A, Berenguer J. Study of the formation of fibrin clot in cirrhotic patients. An approach to study of acquired dysfibrinogenemia. *Thrombosis Research*. 1987; 46(5): 705–714. DOI: 10.1016/0049-3848(87)90272-6.
57. Dawson NA, Barr CF, Alving BM. Acquired dysfibrinogenemia. Paraneoplastic syndrome in renal cell carcinoma. *The American Journal of Medicine*. 1985; 78(4): 682–686. DOI: 10.1016/0002-9343(85)90414-0.
58. Francis JL, Armstrong DJ. Acquired dysfibrinogenaemia in liver disease. *Journal of Clinical Pathology*. 1982; 35(6): 667–672. DOI: 10.1136/jcp.35.6.667.
59. Herrick S, Blanc-Brude O, Gray A, Laurent G. Fibrinogen. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1999; 31(7): 741–746. DOI: 10.1016/S1357-2725(99)00032-1.
60. Fort AC, Dudaryk R. Evolving science of trauma-induced coagulopathy. *International Anesthesiology Clinics*. 2021; 59(2): 25–30. DOI: 10.1097/AIA.0000000000000318.
61. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, *et al.* Trauma-induced coagulopathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021; 7(1). DOI: 10.1038/s41572-021-00264-3.
62. Moore HB, Moore EE. Temporal Changes in Fibrinolysis following Injury. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2020; 46(2): 189–198. DOI: 10.1055/s-0039-1701016.
63. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Chapman MP, Chin TL, Silliman CC, *et al.* Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: The spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, vol. 77, Lippincott Williams and Wilkins; 2014. DOI: 10.1097/TA.0000000000000341.

64. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Huebner BJ, Sheppard F, Banerjee A, *et al.* Reperfusion Shutdown: Delayed Onset of Fibrinolysis Resistance after Resuscitation from Hemorrhagic Shock Is Associated with Increased Circulating Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Postinjury Complications. *Blood*. 2016; 128(22): 206. DOI: 10.1182/BLOOD.V128.22.206.206.
65. Cap A, Hunt BJ. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia*. 2015; 70(s1): 96-e34. DOI: 10.1111/ANAE.12914.
66. Mitrophanov AY, Vandyck K, Tanaka KA. Thrombin Generation in Trauma Patients: How Do we Navigate Through Scylla and Charybdis? *Current Anesthesiology Reports*. 2022; 12(2): 308–319. DOI: 10.1007/s40140-021-00502-0.
67. Gando S. Tissue Factor in Trauma and Organ Dysfunction. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2006; 32(01): 048–053. DOI: 10.1055/s-2006-933340.
68. Vulliamy P, Kornblith LZ, Kutcher ME, Cohen MJ, Brohi K, Neal MD. Alterations in platelet behavior after major trauma: adaptive or maladaptive? *Platelets*. 2021; 32(3): 295–304. DOI: 10.1080/09537104.2020.1718633.
69. Yamanouchi S, Kudo D, Yamada M, Miyagawa N, Furukawa H, Kushimoto S. Plasma mitochondrial DNA levels in patients with trauma and severe sepsis: Time course and the association with clinical status. *Journal of Critical Care*. 2013; 28(6): 1027–1031. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.05.006.
70. Johansson PI, Windeløv NA, Rasmussen LS, Sørensen AM, Ostrowski SS. Blood levels of histone-complexed DNA fragments are associated with coagulopathy, inflammation and endothelial damage early after trauma. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*. 2013; 6(3): 171–175. DOI: 10.4103/0974-2700.115327.
71. Cohen MJ, Brohi K, Calfee CS, Rahn P, Chesebro BB, Christiaans SC, *et al.* Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion. *Critical Care (London, England)*. 2009; 13(6). DOI: 10.1186/cc8152.

72. Abrams ST, Zhang N, Manson J, Liu T, Dart C, Baluwa F, *et al.* Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2013; 187(2): 160–169. DOI: 10.1164/rccm.201206-1037OC.
73. Maegele M, Schöchl H, Menovsky T, Maréchal H, Marklund N, Buki A, *et al.* Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology.* 2017; 16(8): 630–647. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30197-7.
74. Cohen MJ, Call M, Nelson M, Calfee CS, Esmon CT, Brohi K, *et al.* Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Annals of Surgery.* 2012; 255(2): 379–385. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318235d9e6.
75. Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Critical Care.* 2017; 21(1). DOI: 10.1186/s13054-017-1605-5.
76. Dobson GP, Morris JL, Letson HL. Why are bleeding trauma patients still dying? Towards a systems hypothesis of trauma. *Frontiers in Physiology.* 2022; 13. DOI: 10.3389/fphys.2022.990903.
77. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM, Hoffman M. The effect of temperature and ph on the activity of factor viia: Implications for the efficacy of high-dose factor viia in hypothermic and acidotic patients. *Journal of Trauma.* 2003; 55(5): 886–891. DOI: 10.1097/01.TA.0000066184.20808.A5.
78. Monroe DM, Hoffman M, Wolberg AS, Meng H, Monroe Iii DM. A Systematic Evaluation of the Effect of Temperature on Coagulation Enzyme Activity and Platelet Function. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2004; 56(6): 1221–1228. DOI: 10.1097/01.TA.0000064328.97941.FC.
79. DeBot M, Sauaia A, Schaid T, Moore EE. Trauma-induced hypocalcemia. *Transfusion.* 2022; 62(S1): S274–S280. DOI: 10.1111/trf.16959.
80. 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. *Critical Care Medicine*. 2015; 43(7): 1429–1438. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000981.
81. Strumwasser A, Speer AL, Inaba K, Branco BC, Upperman JS, Ford HR, *et al*. The impact of acute coagulopathy on mortality in pediatric trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2016; 81(2): 312–318. DOI: 10.1097/TA.0000000000001060.
 82. George RL, McGwin G, Windham ST, Melton SM, Metzger J, Chaudry IH, *et al*. Age-Related Gender Differential in Outcome After Blunt or Penetrating Trauma. *Shock*. 2003; 19(1): 28–32. DOI: 10.1097/00024382-200301000-00006.
 83. Moore HB, Moore EE, Neal MD, Sheppard FR, Kornblith LZ, Draxler DF, *et al*. Fibrinolysis Shutdown in Trauma: Historical Review and Clinical Implications. *Anesthesia and Analgesia*. 2019; 129(3): 762–773. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004234.
 84. Schmitt J, Danguy Des Deserts M, Aries P, Giacardi C, Johan S, Danguy Des M. Who to trust ? Clinical and biological cross-talking in traumatic induced coagulopathy 2023. DOI: 10.1097/TA.0000000000003959.
 85. Shah A, Kerner V, Stanworth SJ, Agarwal S. Major haemorrhage: past, present and future. *Anaesthesia*. 2023; 78(1): 93–104. DOI: 10.1111/anae.15866.
 86. Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2015; 70 Suppl 1: 78-e28. DOI: 10.1111/anae.12913.
 87. Škola J, Černý V. Traumatem indukovaná koagulopatie - patofyziologie, diagnostika a léčba. *Anest Intenziv Med*. 2023; 34(4).
 88. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic Factors and Replacement of Major Blood Loss with Plasma-Poor Red Cell Concentrates. *Anesthesia & Analgesia*. 1995; 81(2): 360–365. DOI: 10.1097/00000539-199508000-00026.
 89. Singbartl K, Innerhofer P, Radvan J, Westphalen B, Fries D, St??gbauer R, *et al*. Hemostasis and Hemodilution: A Quantitative Mathematical Guide for Clinical Practice. *Anesthesia & Analgesia*. 2003; 929–935. DOI: 10.1213/01.ANE.0000052711.68903.5D.

90. McQuilten ZK, Wood EM, Bailey M, Cameron PA, Cooper DJ. Fibrinogen is an independent predictor of mortality in major trauma patients: A five-year statewide cohort study. *Injury*. 2017; 48(5): 1074–1081. DOI: 10.1016/j.injury.2016.11.021.
91. Ishikawa K, Omori K, Jitsuiki K, Ohsaka H, Ito H, Shimoyama K, *et al*. Clinical Significance of Fibrinogen Degradation Product Among Traumatized Patients. *Air Medical Journal*. 2017; 36(2): 59–61. DOI: 10.1016/j.amj.2016.12.009.
92. Lee DH, Lee BK, Noh SM, Cho YS. High fibrin/fibrinogen degradation product to fibrinogen ratio is associated with 28-day mortality and massive transfusion in severe trauma. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2018; 44(2): 291–298. DOI: 10.1007/s00068-017-0844-0.
93. Hayakawa M. Dynamics of fibrinogen in acute phases of trauma. *Journal of Intensive Care*. 2017; 5(1). DOI: 10.1186/s40560-016-0199-3.
94. Murata M, Hagiwara S, Aoki M, Nakajima J, Oshima K. The significance of the levels of fibrin/fibrinogen degradation products for predicting trauma severity. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. 2019; 26(3): 143–150. DOI: 10.1177/1024907918790657.
95. Martini WZ, Holcomb JB. Acidosis and Coagulopathy The Differential Effects on Fibrinogen Synthesis and Breakdown in Pigs. *Annals of Surgery* •. 2007; 246(5). DOI: 10.1097/SLA.0b013e3180cc2e94.
96. Martini WZ. The effects of hypothermia on fibrinogen metabolism and coagulation function in swine. *Metabolism*. 2007; 56(2): 214–221. DOI: 10.1016/j.metabol.2006.09.015.
97. Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: Mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2009; 67(1): 202–208. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a602a7.
98. Mortier E, Ongenaes M, De Baerdemaeker L, Herregods L, Den Blauwen N, Van Aken J, *et al*. In vitro evaluation of the effect of profound haemodilution with hydroxyethyl starch 6%, modified fluid gelatin 4% and dextran 40 10% on coagulation profile

- measured by thromboelastography. *Anaesthesia*. 1997; 52(11): 1061–1064. DOI: 10.1111/J.1365-2044.1997.220-AZ0354.X.
99. Nielsen VG. Colloids decrease clot propagation and strength: Role of factor XIII-fibrin polymer and thrombin-fibrinogen interactions. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2005; 49(8): 1163–1171. DOI: 10.1111/J.1399-6576.2005.00733.X.
 100. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematologica*. 1957; 17(4): 237–246. DOI: 10.1159/000205234.
 101. Mackie J, Lawrie AS, Kitchen S, Gaffney PJ, Howarth D, Lowe GDO, *et al*. A performance evaluation of commercial fibrinogen reference preparations and assays for Clauss and PT-derived fibrinogen. *Thrombosis and Haemostasis*. 2002; 87(6): 997–1005.
 102. Lowe G DO, Rumley A, Mackie IJ. Plasma fibrinogen. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 2004; 41(6): 430–440. DOI: 10.1258/0004563042466884.
 103. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GDO. Guidelines on fibrinogen assays. *British Journal of Haematology*. 2003; 121(3): 396–404. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04256.x.
 104. Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Mizugaki A, Katabami K, Maekawa K, *et al*. Rapid evaluation of fibrinogen levels using the CG02N whole blood coagulation analyzer. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2015; 41(3): 267–271. DOI: 10.1055/s-0035-1547372.
 105. Adam EH, Fischer D. Plasma Transfusion Practice in Adult Surgical Patients: Systematic Review of the Literature. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2020; 47(5): 347–359. DOI: 10.1159/000511271.
 106. Adam S, Karger R, Kretschmer V. Photo-optical methods can lead to clinically relevant overestimation of fibrinogen concentration in plasma diluted with hydroxyethyl starch. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2010; 16(4): 461–471. DOI: 10.1177/1076029609342090.

107. Hiippala ST. Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assays. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*. 1995; 6(8): 743–746.
108. White NJ, Martin EJ, Brophy DF, Ward KR. Coagulopathy and traumatic shock: Characterizing hemostatic function during the critical period prior to fluid resuscitation. *Resuscitation*. 2010; 81(1): 111–116. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2009.09.017.
109. Song JG, Jeong SM, Jun IG, Lee HM, Hwang GS. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation. *British Journal of Anaesthesia*. 2014; 112(2): 290–297. DOI: 10.1093/bja/aet325.
110. Woolley T, Midwinter M, Spencer P, Watts S, Doran C, Kirkman E. Utility of interim ROTEM® values of clot strength, A5 and A10, in predicting final assessment of coagulation status in severely injured battle patients. *Injury*. 2013; 44(5): 593–599. DOI: 10.1016/j.injury.2012.03.018.
111. Görlinger K, Dirkmann D, Solomon C, Hanke AA. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: Reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 110(2): 222–230. DOI: 10.1093/bja/aes374.
112. Dirkmann D, Görlinger K, Peters J. Assessment of early thromboelastometric variables from extrinsically activated assays with and without aprotinin for rapid detection of fibrinolysis. *Anesthesia and Analgesia*. 2014; 119(3): 533–542. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000333.
113. Dirkmann D, Görlinger K, Dusse F, Kottenberg E, Peters J. Early thromboelastometric variables reliably predict maximum clot firmness in patients undergoing cardiac surgery: A step towards earlier decision making. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2013; 57(5): 594–603. DOI: 10.1111/aas.12040.
114. Dirkmann D, Görlinger K, Peters J. Assessment of early thromboelastometric variables from extrinsically activated assays with and without aprotinin for rapid detection of

- fibrinolysis. *Anesthesia and Analgesia*. 2014; 119(3): 533–542. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000333.
115. Görlinger K, Jambor C, Hanke AA, Dirkmann D, Adamzik M, Hartmann M, *et al*. Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point-of-care platelet function analysis. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2007; 34(6): 396–411. DOI: 10.1159/000109642.
 116. Seyve L, Richarme C, Polack B, Marlu R. Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thromboelastometry (ROTEM). *International Journal of Laboratory Hematology*. 2018; 40(1): 84–93. DOI: 10.1111/ijlh.12744.
 117. Schmidt DE, Holmström M, Majeed A, Näslin D, Wallén H, Ågren A. Detection of elevated INR by thromboelastometry and thromboelastography in warfarin treated patients and healthy controls. *Thrombosis Research*. 2015; 135(5): 1007–1011. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.02.022.
 118. Khan S, Davenport R, Raza I, Glasgow S, De’Ath HD, Johansson PI, *et al*. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Medicine*. 2015; 41(2): 239–247. DOI: 10.1007/s00134-014-3584-1.
 119. Grottke O, Mallaiah S, Karkouti K, Saner F, Haas T. Fibrinogen Supplementation and Its Indications. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2020; 46(1): 38–49. DOI: 10.1055/s-0039-1696946.
 120. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, *et al*. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Fourth edition. *Critical Care*. 2016; 20(1). DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x.
 121. Tonglet ML, Minon JM, Seidel L, Poplavsky JL, Vergnion M. Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: Results of a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS). *Critical Care*. 2014; 18(6). DOI: 10.1186/s13054-014-0648-0.

122. Peltan ID, Rowhani-Rahbar A, Vande Vusse LK, Caldwell E, Rea TD, Maier R V., *et al.* Development and validation of a prehospital prediction model for acute traumatic coagulopathy. *Critical Care*. 2016; 20(1). DOI: 10.1186/s13054-016-1541-9.
123. Thorn S, Lefering R, Maegele M, Gruen RL, Mitra B. Early prediction of acute traumatic coagulopathy: a validation of the COAST score using the German Trauma Registry. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2021; 47(2): 333–341. DOI: 10.1007/s00068-019-01142-0.
124. Larson CR, White CE, Spinella PC, Jones JA, Holcomb JB, Blackbourne LH, *et al.* Association of shock, coagulopathy, and initial vital signs with massive transfusion in combat casualties. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2010; 69(SUPPL. 1). DOI: 10.1097/TA.0b013e3181e423f4.
125. Schreiber MA, Perkins J, Kiraly L, Underwood S, Wade C, Holcomb JB. Early Predictors of Massive Transfusion in Combat Casualties. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007; 205(4): 541–545. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.05.007.
126. Vandromme MJ, Griffin RL, McGwin G, Weinberg JA, Rue LW, Kerby JD. Prospective identification of patients at risk for massive transfusion: an imprecise endeavor. *The American Surgeon*. 2011; 77(2): 155–161.
127. Ageron FX, Coats TJ, Darioli V, Roberts I. Validation of the BATT score for prehospital risk stratification of traumatic haemorrhagic death: usefulness for tranexamic acid treatment criteria. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2021; 29(1). DOI: 10.1186/s13049-020-00827-5.
128. Nunez TC, Voskresensky I V., Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: Simple as ABC (Assessment of Blood Consumption)? *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2009; 66(2): 346–352. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181961c35.
129. Yücel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, *et al.* Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-score: Probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *Journal of Trauma -*

- Injury, Infection and Critical Care. 2006; 60(6): 1228–1236. DOI: 10.1097/01.ta.0000220386.84012.bf.
130. Brockamp T, Nienaber U, Mutschler M, Wafaisade A, Peiniger S, Lefering R, *et al.* Predicting on-going hemorrhage and transfusion requirement after severe trauma: a validation of six scoring systems and algorithms on the TraumaRegister DGU. *Critical Care*. 2012; 16(4). DOI: 10.1186/cc11432.
 131. David JS, Voiglio EJ, Cesareo E, Vassal O, Decullier E, Gueugniaud PY, *et al.* Prehospital parameters can help to predict coagulopathy and massive transfusion in trauma patients. *Vox Sanguinis*. 2017; 112(6): 557–566. DOI: 10.1111/vox.12545.
 132. Costa A, Carron PN, Zingg T, Roberts I, Ageron FX. Early identification of bleeding in trauma patients: external validation of traumatic bleeding scores in the Swiss Trauma Registry. *Critical Care*. 2022; 26(1): 296. DOI: 10.1186/s13054-022-04178-8.
 133. Paladino L, Subramanian RA, Nabors S, Sinert R. The utility of shock index in differentiating major from minor injury. *European Journal of Emergency Medicine*. 2011; 18(2): 94–98. DOI: 10.1097/MEJ.0b013e32833f212b.
 134. Rainer TH, Ho AMH, Yeung JHH, Cheung NK, Wong RSM, Tang N, *et al.* Early risk stratification of patients with major trauma requiring massive blood transfusion. *Resuscitation*. 2011; 82(6): 724–729. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.02.016.
 135. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, *et al.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical Care*. 2019; 23(1): 98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3.
 136. Ageron FX, Gayet-Ageron A, Steyerberg E, Bouzat P, Roberts I. Prognostic model for traumatic death due to bleeding: Cross-sectional international study. *BMJ Open*. 2019; 9(5). DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026823.

9. Přílohy

Příloha 1 – Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH) Score

Parametr	Hodnota	Počet bodů
Hemoglobin [g.dl ⁻¹]	<7	8
	<9	6
	<10	4
	<11	3
	<12	2
Přebytek bází [mmol.l ⁻¹]	<-10	4
	<-6	3
	<-2	1
TKsys [mmHg]	<100	4
	<120	1
Srdeční frekvence [.min ⁻¹]	>120	2
Volná tekutina v dutině břišní	+	3
Nestabilní zlomenina pánve	+	6
Nestabilní nebo otevřená zlomenina stehenní kosti	+	3
Muž	+	1

Zkratky: TKsys, systolický krevní tlak.

Skóre bylo odvozeno z registru TraumaRegister DGU[®] (17200 pacientů). Pravděpodobnost masivní transfuze se stanoví jako:

$$p = \frac{1}{e^{(4,9-0,3 \times TASH)}}$$

Adaptováno z ref. [129].

Příloha 2 – Prince of Wales Hospital (PWH)/Rainer Score

Parametr	Hodnota	Adjustované OR	Počet bodů
TKsys [mmHg]	≤90	9,0	3
Glasgow Coma Scale [body]	≤8	2,0	1
Srdeční frekvence [min^{-1}]	≥120	3,2	1
Dislokovaná zlomenina pánve	+	4,1	1
Volná tekutina v dutině břišní	+	7,0	2
Hemoglobin [$\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$]	≤7	45,7	10
	7,1–10	2,8	1

Zkratky: OR, odds ratio; TKsys, systolický krevní tlak.

Skóre bylo odvozeno z PWH Trauma Registry (4336 pacientů). Masivní transfuze byla definována jako potřeba podání >10 jednotek erytrocytů/24 hod. Adaptováno z ref. [134].

Příloha 3 – Vandromme Score

Parametr	Hodnota	OR (95% CI)	Počet bodů
TKsys [mmHg]	≤105	2,08 (1,27–3,43)	1
Laktát [mmol.l ⁻¹]	≥5	3,13 (1,96–5,00)	1
Srdeční frekvence [.min ⁻¹]	≥105	3,55 (2,22–5,66)	1
INR	>1,5	5,61 (3,28–9,61)	1
Hemoglobin [g.dl ⁻¹]	11	10,12 (6,01–17–04)	1

Zkratky: OR, odds ratio; TKsys, systolický krevní tlak

Skóre bylo odvozeno z databáze University of Alabama at Birmingham trauma service (306 pacientů). Masivní transfuze byla definována jako potřeba podání >10 jednotek erytrocytů/24 hod. Adaptováno z ref. [126].

Příloha 4 – Assessment of Blood Consumption (ABC) Score

Parametr	Hodnota	Počet bodů
Penetrující poranění	+	1
FAST pozitivní	+	1
TKsys [mmHg]	≤90	1
Srdeční frekvence [min^{-1}]	≥120	1

Zkratky: FAST, Focused Assessment With Sonography for Trauma; TKsys, systolický krevní tlak.

Skóre bylo odvozeno z databáze Vanderbilt University Medical Center (596 pacientů). Masivní transfuze byla definována jako potřeba podání >10 jednotek erytrocytů/24 hod. Adaptováno z ref. [128].

Příloha 5 – Larson Score

Parametr	Hodnota	Počet bodů
Hemoglobin [g.dl ⁻¹]	≤11	1
Deficit bází [mmol.l ⁻¹]	≤-6	1
TKsys [mmHg]	≤110	1
Srdeční frekvence [.min ⁻¹]	≥110	1

Zkratky: TKsys, systolický krevní tlak.

Skóre bylo odvozeno z databáze Joint Theater Trauma Registry (United States Army Institute of Surgical Research) na kohortě 2104 pacientů. Masivní transfuze byla definována jako potřeba podání >10 jednotek erytrocytů/24 hod. Adaptováno z ref. [124].

Příloha 6 – Schreiber Score

Parametr	Hodnota	OR (95% CI)	Počet bodů
Penetrující poranění	+	2,6 (1,4–4,8)	1
Hemoglobin [g.dl ⁻¹]	≤11	7,7 (5,0–11,9)	1
INR	>1,5	5,9 (3,5–10,2)	1

Skóre bylo odvozeno z databáze dvou *combat support hospitals* v Iráku na kohortě 558 pacientů. Masivní transfuze byla definována jako potřeba podání >10 jednotek erytrocytů/24 hod. Adaptováno z ref. [125].

Příloha 7 – Bleeding Audit for Trauma (BATT) Score

Parametr	Hodnota	Počet bodů
Věk [roky]	≥65	1
	≥75	2
TKsys [mmHg]	<60	14
	60–100	5
Glasgow Coma Scale [bodů]	≤8	4
	8–12	3
Dechová frekvence [.min^{-1}]	<10 nebo ≥30	2
	Alternativně: SpO ₂ <90 %	
Srdeční frekvence [.min^{-1}]	>100	1
Pronikající poranění	+	2
Vysokorychlostní poranění	+	2

Zkratky: TKsys, systolický krevní tlak

Skóre bylo odvozeno z databází studie CRASH–2 (13485 pacientů a Northern French Alps Trauma Registry (9945 pacientů). Validace proběhla na kohortě 104862 pacientů United Kingdom Trauma Audit Research Network [127,136]Adaptováno z ref. [127].

Traumatem indukovaná koagulopatie – patofyziologie, diagnostika a léčba

Škola J.¹⁻⁴, Černý V.⁵⁻⁸

¹Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

²Oddělení urgentního příjmu, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

³Katedra biomedicínské techniky, Fakulta biomedicínského inženýrství, České vysoké učení technické v Praze, Kladno

⁴Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové

⁵Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

⁶Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Praha

⁷Dept. of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

⁸Technická univerzita v Liberci

Článek formou přehledu shrnuje soudobý pohled na základní principy patofyziologie, diagnostiky a léčby traumatem indukované koagulopatie u pacientů se závažným úrazem.

Klíčová slova: trauma, koagulopatie, fibrinogen.

Trauma-induced coagulopathy – pathophysiology, diagnostics and treatment

This narrative review article summarizes the contemporary view on the basic principles of pathophysiology, diagnosis and treatment of trauma-induced coagulopathy in patients with severe trauma.

Key words: trauma, coagulopathy, fibrinogen.

Úvod

Úrazy představují globálně významnou příčinu morbidity i mortality populace. V České republice a Evropské unii se v roce 2020 úrazy podílely na úmrtnosti z 2,9 % resp. 3,0 %. Podíl úrazů na úmrtí v populaci 15–44 let byl přitom několikanásobně vyšší (19,0 % resp. 16,9 %). Nejčastějším důvodem úmrtí na úraz je traumatické poranění mozku a nekontrolované krvácení [1–3].

Traumatem indukovaná koagulopatie (Trauma-Induced Coagulopathy, TIC) je komplexní porucha krevní srážlivosti zahrnující řadu patofyziologických mechanismů. TIC je přítomná u 25 % pacientů se závažným úrazem a je spojena s 35–50% mortalitou [4]. Pacienti s TIC vykazují více dnů hospitalizace a umělé plicní ventilace (UPV), častěji vyžadují masivní transfuzi a trpí častějším výskytem syndromu multiorganové dysfunkce [5]. Včasná diagnóza a terapie TIC zlepšuje výsledek léčby [6]. Aktuální stav odborného poznání problematiky TIC nebyl v posledních letech v českém odborném tisku zpracován.

Metody

V databázi Pubmed jsme provedli vyhledání slovních spojení *trauma-induced coagulopathy* a *acute coagulopathy of trauma*. Výsledky hledání byly limitovány na humánní studie publikované v anglickém jazyce v časovém rozmezí mezi lednem 2003 a červnem 2023. Po odstranění duplikátů jsme získali 235 zdrojových prací. Po vyhodnocení abstraktů jsme pro další práci využili 41 z nich.

Patofyziologie

Primární funkcí hemostatického systému je zástava krvácení v místě poranění cévní stěny prostřednictvím vzniku krevní sraženiny složené z krevních destiček a fibrinu. Tento proces vyžaduje rychlou aktivaci a současně omezení na místo poranění. Bez této lokalizace vede povšechná aktivace krevního srážení k tvorbě (mikro)trombů a následnému ischemickému poškození orgánů. Při souběžném vyčerpání koagulačních faktorů a krevních destiček vyústí rovněž ve zvýšenou krvácivost.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Josef Škola, EDIC, josef.skola@gmail.com

Článek přijat redakci: 20. 9. 2023; Článek přijat k tisku: 24. 10. 2023
Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2023;34(4)?

Hemostázu lze schematicky rozdělit do čtyř základních funkcí: vazokonstrikci, vznik krevní sraženiny na místě poškození cévní stěny, zabránění šíření koagula mimo místo poranění a rozpuštění vytvořené krevní sraženiny (fibrinolýza). Teorie buňkami mediované hemostázy předpokládá, že klíčovou roli při regulaci krevního srážení hrají buněčné elementy, zejména krevní destičky a buňky cévního endotelu. Tvorba sraženiny v tomto modelu probíhá ve třech vzájemně se překrývajících fázích: iniciaci, amplifikaci a propagaci [7]. Detailní popis fyziologie koagulace přesahuje rámec tohoto článku.

Traumatem indukovaná koagulopatie je komplexní porucha zahrnující dva etiologické okruhy příčin. První je vlastní porucha krevní srážlivosti vyvolaná narušením cévní stěny, krevní ztrátou, poškozením endotelu v důsledku aktivace sympatiku a případně dalšími následky úrazu (hypotermie). Druhá část příčin souvisí s individuálními faktory na straně pacienta (např. léčba antikoagulancii, věk) a léčebnými intervencemi (hemodiluce, hypotermie) [8]. Efekt TIC na hemostázu je typicky charakterizován snížením koagulace v časných hodinách po úrazu (časná TIC), který následně po dosažení kontroly zdroje krvácení přechází do fáze hyperkoagulace s rizikem vzniku tromboembolické nemoci a/nebo mikrotrombóz s následným orgánovým selháním (pozdní TIC) [4, 9–11].

Poškození tkání

Úraz a následné narušení integrity stěny cévního řečiště vede ke kontaktu krve s buňkami exprimujícími tkáňový faktor (TF) a spouští fázi iniciace krevního srážení. Malé množství takto vzniklého trombinu dále proteolyticky aktivuje koagulační faktory V, VIII a XI. Tím je tvorba trombinu dále amplifikována a propagována. Popsaný proces může být narušen dilucí podanými infuzními roztoky, rychlou konzumpcí koagulačních faktorů v časných fázích rozvoje TIC, nebo acidózou či hypotermií, které obě snižují aktivitu proteinů koagulační kaskády [4, 12, 13].

Poškození tkání způsobené mechanickým účinkem absorbované energie způsobuje rychlé uvolnění látek ze skupiny *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) a mikročástic. Ty aktivují koagulaci i mimo oblast vlastního poranění a akcelerují spontánní tvorbu trombinu s následující konverzí fibrinogenu na fibrin v krevním řečišti. Dochází k neefektivní spotřebě koagulačních faktorů a rozvoji konzumpční koagulopatie [4]. DAMPs dále negativně ovlivňují funkci krevních destiček [14]. Dopad poškození tkání na koagulaci se může lišit v závislosti na jejich specifickém složení. Například traumatické poškození mozku (*Traumatic Brain Injury*, TBI) vede k uvolnění velkého množství prokoagulačně působících mozkových fosfolipidů a mikročástic mozkové tkáně. Plíce, slinivka břišní a orgány močopohlavního systému zase obsahují velké množství tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) [4, 15].

Endotel cév

Endotelová výstelka krevních cév za normálních okolností brání aktivaci koagulace na nepoškozených částech cévního řečiště. Vysoké koncentrace endogenního adrenalinu v plazmě spojené s aktivací sympatoadrenálního systému v důsledku bolesti či traumatického šoku narušují endotel a pozitivně koreluje s hladinou markerů jeho poškození (solubilní trombomodulin, syndecan-1). Uvolnění heparinu podobných látek (heparan-sulfát) z povrchu endotelu může vést k tzv. autohepa-

rinizaci pacienta a souvisejícímu defektu krevní srážlivosti. Poškození endotelu s následnou alterací hemokoagulace mediované vysokou hladinou katecholaminů je společně s TIC i další nozologické jednotky – *Post-Cardiac Arrest Syndrom* (PCAS), sepsi a infarkt myokardu. Pro tento společný patofyziologický mechanismus byl navržen název *SHock-Induced Endotheliopathy* (SHINE)[16]. Narušení endotelálního glykokalyxu a integrity mitochondrií spolu s aktivací sympatiku vedoucí k narušení činnosti srdce a cév (CNS-kardiovaskulární uncoupling) je klíčovou komponentou recentně publikované hypotézy SHOT (*System Hypothesis Of Trauma*) [17].

Protein C

Trombin unikající z místa poranění nebo vznikající v rámci povšechné aktivace koagulace vede ke vzniku komplexů trombin–trombomodulin na povrchu endotelálních buněk. Ty v dalším kroku konvertují protein C na aktivovaný protein C (APC). Z plejádý účinků APC jsou v časných fázích traumatu zásadní jeho antikoagulační účinky spojené s inaktivací FVa a FVIIIa působící na aktivitu trombinu jako negativní zpětná vazba. APC dále snižuje aktivitu aktivátoru inhibitoru plazminogenu 1 (*plasminogen activator inhibitor* – 1, PAI-1). Snižená aktivita PAI-1 facilituje fibrinolýzu, neboť poměr antifibrinolytického PAI-1 a profibrinolytického tPA je vychýlen ve prospěch tPA. Poměr PAI-1 a tPA je profibrinolytickým směrem ovlivněn i uvolněním tPA z Weibel-Paladeho granulí buněk endotelu cév v důsledku aktivace sympatoadrenálního systému [4, 12]. Vysoké koncentrace APC při příjmu pacienta s jeho následnou přetrvávající deplecí jsou spojeny s vyšším rizikem akutního poškození plic, nozokomiální pneumonie, multiorgánového selhání a úmrtí. [18, 19].

Krevní destičky

Porucha funkce krevních destiček se vyskytuje až u poloviny pacientů se závažným úrazem. Přestože pacienti s TIC nemusí mít v časných fázích trombocytopenii, funkce trombocytů je snižena v důsledku „vyčerpání trombocytů“ následkem jejich stimulace uvolněným tkáňovým faktorem, destičky aktivujícím faktorem (platelet activating factor, PAF) a vonWillebrandovým faktorem (vWF). Takto aktivované trombocyty sice cirkulují v krevním oběhu, ale jejich schopnost se účinně zapojit do primární hemostázy je omezena [14].

Fibrinolýza

Traumatem indukovaná koagulopatie je ve své podstatě charakterizována poruchou tvorby krevního koagula a dysfunkcí systému fibrinolýzy v obou směrech (hyper i hypofibrinolýza). Časně období po úrazu je typické hyperfibrinolýzou charakterizovanou posunem poměru tPA/PAI-1 ve prospěch tPA [4, 12, 20]. U většiny pacientů je v řádu jednotek hodin fibrinolýza ukončena vzestupem PAI-1, který zpravidla vyústí v zastavení fibrinolýzy (*fibrinolysis shutdown*) během 12 hodin. Pacienti, u kterých dochází k zástavě fibrinolytických dějů do jedné hodiny po úrazu, mají zvýšené riziko úmrtí a vyšší výskyt syndromu multiorgánové dysfunkce [10].

Ostatní faktory přispívající k TIC

Přispívajícími faktory poruchy koagulace jsou hypotermie, acidóza, hypokalcemie, anémie a diluce. K naředění koagulačních faktorů dochází

primárně autodilucí, kdy je při narušení Starlingovy rovnováhy intravaskulárně přesouvána intersticiální tekutina, sekundárně pak při objemové terapii [4]. Snížení tělesné teploty na 33 °C snižuje prostřednictvím útlumu enzymatických dějů v organismu aktivitu koagulačních faktorů na jednu třetinu. Další snížení je spojené s poklesem pH a rozvojem acidózy [21, 22]. Ionty Ca^{2+} jsou kofaktory řady reakcí v koagulační kaskádě. Hypokalcemie může být výsledkem krevních transfuzí obsahujících citrát, snížené eliminace takto podaného citrátu hypoperfundovanými játry, stejně jako acidemie při traumatickém šoku [23]. Pro potřebu klinické praxe je potřebné zdůraznit, že efekt hypokalcemie a hypotermie není detekován standardními koagulačními testy, které se provádějí při 37 °C a po rekalcifikaci vzorku krve odebraného typicky do zkumavky s citrátem sodným. Koagulační porucha na podkladě hypokalcemie tak může být snadno přehlédnuta.

Fibrinogen

Fibrinogen je prvním koagulačním faktorem, jehož hladina během krvácení klesá na úroveň negativně ovlivňující hemostázu [24]. Fibrinogen je, podobně jako fibrin, substrátem fibrinolytického systému. Na své molekule obsahuje vazebná místa pro tPA, plazminogen a plní roli kofaktoru tPA indukované aktivace plazminogenu na plazmin. Plazmin následně degraduje fibrinogen i fibrin. Rychlost degradace fibrinu je v porovnání s fibrinogenem nižší díky stabilizaci fibrinu kovalentními vazbami zprostředkovanými koagulačním faktorem XIII. Ten dále do fibrinové sítě váže α_2 -antiplazmin snižující aktivitu plazminu.

Z uvedeného vyplývá, že na vzniku hypofibrinogenemie během TIC se mohou podílet čtyři hlavní mechanismy:

- diluce intersticiální tekutinou (auto-dilucí);
- diluce podanými náhradními roztoky;
- konzumpce trombinem při vzniku koagula;
- degradace plazminem vzniklým v rámci masivního uvolnění tPA z endotelu.

Reálný podíl jednotlivých příčin není znám. Lze předpokládat, že u jednotlivých pacientů se bude lišit i v závislosti na způsobu léčby (permissivní hypotenze, množství podaných náhradních roztoků a jejich složení, transfuze nebo substituce koagulačních faktorů v přednemocniční péči, čas do dosažení kontroly zdroje krvácení apod.). Komplexní model TIC shrnuje obrázek 1.

Podobnost s jinými koagulopatiemi

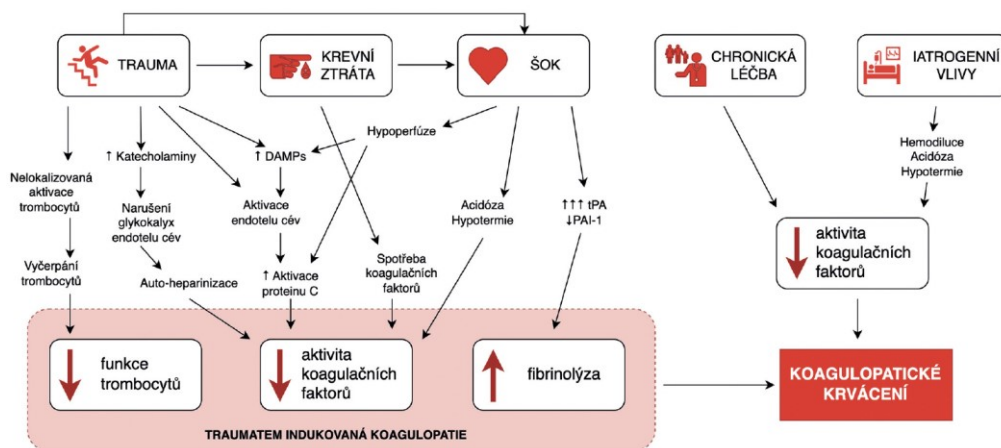
Traumatem indukovaná koagulopatie má odlišnou patofyziologii od koagulopatie vzniklé během masivní krvácení v peripartálním období, kde dále záleží i na vyvolávající příčině krvácení. Poranění porodních cest a děložní atonie vedou ke vzniku poruchy srážlivosti až v důsledku hemodiluce. Abruptce placenty oproti tomu vede k rychlé konzumpční koagulopatii a embolie plodové vody je potentním spouštěčem disseminované intravaskulární koagulace [26, 27].

Diagnostika

Diagnóza TIC byla původně popsána na základě hodnocení protrombinového času (PT), aktivovaného parciálního protrombinového času (aPTT), resp. trombinového času (TT) [28]. Poměr protrombinového času (PTR) > 1,2 je považován diagnostický pro TIC, hodnoty > 1,5 značí závažnou poruchu koagulace [6]. Je nutné uvážit ostatní možné příčiny prodloužení PTR, zejména užívání warfarinu nebo dabigatranu. PTR nedává hlubší vhled do fenotypu koagulopatie, a tedy nad rámec screeningu nepřináší další informace. Jeho výhodou je, že může být jednoduše a rychle stanoven point-of-care (POC) vyšetřením, a to i v přednemocniční péči.

Protože patofyziologie TIC je komplexní a klinický fenotyp koagulační poruchy se může lišit mezi jednotlivými pacienty i v rámci jednoho pacienta v čase, neexistuje žádný univerzální test rozlišující pacienty s a bez koagulopatie, resp. charakterizující její typ a příspěvek jednotlivých mechanismů. Aktuální guidelines doporučují, aby monitorace a podpora koagulace byly zahájeny okamžitě při příjmu

Obr. 1. Schematický přehled patofyziologických mechanismů koagulopatického krvácení u pacientů se závažným úrazem. Volně dle ref. [25]



do nemocnice [6]. Z praktického pohledu jsou hodnotná zejména taková vyšetření, která poskytují výsledek, na jehož základě je možné (ne)provést konkrétní intervenci (tzv. *actionable result*), přičemž doba získání výsledku je co nejkratší. Laboratorní testy je možné provést konvenční metodou v centrální laboratoři nebo jako point-of-care vyšetření. V této oblasti hraje klíčovou roli metoda rotační tromboelastometrie (ROTEM) [29, 30]. Studie ITACTIC neprokázala rozdíl v mortalitě, resp. potřebě masivní transfuze mezi skupinami pacientů jejichž léčba byla vedena konvenčními koagulačními versus viskoelastickými testy [29]. POC metody vyšetření krevní srážlivosti byly recentně extenzivně shrnuty v práci Zatloukela et al. [31].

Fibrinogen a trombin

Hypofibrinogenemie může být kvantifikována laboratorním vyšetřením Claussovou metodou hodnotící koncentraci funkčního fibrinogenu. Výhodou metody je stanovení frakce fibrinogenu, která je k dispozici pro hemokoagulaci. Normální hodnota je v poměrně širokém rozmezí 1,8–4,2 g.l⁻¹. Hodnoty < 1,5 g.l⁻¹ představují v přítomnosti závažného krvácení indikaci pro substituční léčbu. Test FIBTEM v parametrech A5, A10 a MCF koreluje s koncentrací fibrinogenu v plazmě [32, 33]. Hodnoty pevnosti koagula v páté, resp. desáté minutě po detekovaném začátku jeho tvorby v testu (A5/A10) FIBTEM < 8–12 mm mohou být považovány za trigger pro substituci fibrinogenu [32, 33]. Riziko přítomnosti hypofibrinogenemie lze též posoudit pomocí vybraných skórovacích systémů nebo šokového indexu [34–36].

Rychlost, resp. adekvátnost, tvorby trombinu lze posoudit pomocí parametru clotting time (CT) v testu EXTEM [31]. V hodnocení je nutné uvážit i možnou přítomnost hypofibrinogenemie, protože dynamiku vzniku koagula ovlivňuje i koncentrace fibrinogenu. Proloužení CT za podmínky adekvátní hladiny funkčního fibrinogenu je indikací k podání koncentráta protrombinového komplexu [6, 37].

Hodnocení fibrinolýzy

Fibrinolýza, resp. její aktuální rozsah, je v průběhu dynamicky se vyvíjející TIC obtížně hodnotitelná s pomocí standardních koagulačních testů. Degradací produkty fibrinogenu/fibrinu mají různé dlouhý plazmatický poločas (2,8–13,3 hodiny) s nejdélší hodnotou pro rutinně dostupné D-dimery (8 resp. 13,3 hodiny) [38, 39]. Aktuální hladina D-dimerů tedy odráží rozsah proběhnuvší fibrinolýzy v uplynulých cca 24–36 hodinách. Stanovení D-dimerů k posouzení má tedy význam spíše při příjmu pacienta do nemocnice. V praxi ho lze též nahradit vyšetřením ROTEM. Parametry LI30 a LI60 hodnotí procento zbývajících pevnosti koagula v porovnání s EXTEM MCF po 30 a 60 minutách od jejího dosažení. Zvýšená fibrinolýza (LI30 < 97 %) je spojena s vyšší mortalitou [40, 41]. Absence fibrinolýzy (fibrinolysis shutdown) s nálezem LI30 = 100 % je na druhou stranu asociována se zvýšenou mortalitou rovněž [11, 41]. Tuto skutečnost je třeba mít na paměti v případě indikace antifibrinolytické léčby za horizontem časného podání do 3 hodin po úrazu.

Krevní destičky

Standardní stanovení počtu krevních destiček vyšetřením krevního obrazu může odhalit trombocytopenii. ROTEM neobsahuje test ur-

čený pro zhodnocení funkce krevních destiček (jako je např. FIBTEM pro fibrinogen). K posouzení podílu trombocytů na výsledné poruše koagulace lze využít porovnání hodnot EXTEM a FIBTEM A10. Zatímco EXTEM hodnotí pevnost koagula zprostředkovanou interakcí trombocytů a fibrinogenu, FIBTEM obsahuje blokátor funkce destiček a je závislý primárně na koncentraci fibrinogenu. Odečtením hodnoty EXTEM - FIBTEM lze získat představu o podílu trombocytů na aktuálním stavu koagulace. EXTEM A10 < 45 mm při FIBTEM A10 ≥ 10 mm lze považovat za indikaci podání trombocytů [42]. Standardní testy ROTEM nejsou ovlivněny funkcí trombocytů, pouze jejich počtem. Normální pevnost koagula, případně normální rozdíl EXTEM - FIBTEM nevylučují přítomnost antiagregancí [43]. V případě podezření na poruchu funkce destiček je nutné provést vyšetření jejich funkce. K uvedenému účelu lze využít i POC agregometrie [31].

Ostatní faktory ovlivňující hemostázu

Nad rámec cílené diagnostiky koagulačních poruch je nezbytné monitorovat i další parametry systémové homeostázy, které významně ovlivňují funkci koagulačního systému organismu. Acidemie a tělesná teplota mají vliv na aktivitu enzymů koagulační kaskády. Koncentrace ionizovaného kalcia přímo ovlivňuje polymerizaci fibrinu a funkci krevních destiček, stejně jako kontraktilitu myokardu a periferní vasculární rezistenci. Cílová hodnota Ca²⁺ je 1,1 mmol.l⁻¹.

Antikoagulancia a antiagregancia

Krevní srážlivost u pacientů s traumatem závisí kromě vlastního patofyziologického procesu TIC též na případné antikoagulační nebo antiagregační medikaci. Spolehlivé získání lékové anamnézy může být v kontextu závažného úrazu často nemožné. V případě známé identity pacienta a dostupnosti jeho identifikačního průkazu (občanský průkaz, cestovní pas) lze v podmínkách českého zdravotnictví lékovou anamnézu zjistit či doplnit kontrolou sdíleného lékového záznamu vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Není-li takové ověření možné, lze pro základní screening využít stanovení anti-Xa, trombinového času a INR. Normální hodnota trombinového času vylučuje signifikantní efekt přímých inhibitorů trombinu a normální hodnota anti-Xa vylučuje efekt xabanů, nízkomolekulárního i nefrakcionovaného heparinu [44]. Případný efekt warfarinu je zhodnocen standardně dle INR, kdy je nutné vzít v potaz, že prodloužení INR je též součástí laboratorního obrazu vlastní TIC. V případě vyšetření ROTEM může na přítomnost přímých orálních antikoagulancí upozornit prodloužení clotting time (CT). Pevnost koagula (A5, A10, MCF) není DOAC ovlivněna [45]. Pozitivní screeningový test je pak případně následován stanovením hladiny daného antikoagulancia specifickým testem.

Terapie

Léčba TIC je součástí komplexní terapie pacienta s úrazem. Základní opatření představují kontrola krvácení, obnovení či udržení tkáňové perfuze (léčba šoku, adekvátní ventilace a oxygenace, analgezie, prevence a léčba hypotermie) a primární transport do traumacentra [6]. Rozsah intervencí provedených na místě se bude lišit v závislosti na nastavení

Tab. 1.

	Indikace	Dávka
Fibrinogen	fibrinogen < 1,5 g.l ⁻¹ FIBTEM A5/10 < 10 mm	3–4 g Cíl: fibrinogen 1,5–2 g.l ⁻¹ nebo FIBTEM A5/10 12–15 mm
Koncentrát protrombinového komplexu	EXTEM CT > 80 s a absence hypofibrinogenemie	15–20 IU/kg
Krevní plazma	aPTT >1,5 INR >1,5	v poměru 1 : 1 s erytrocyty
Trombocyty	< 50.10 ⁹ .l ⁻¹ < 100.10 ⁹ .l ⁻¹ v případě TBI nebo EXTEM A10 < 45 mm a současně FIBTEM A10 > 12 mm	1x TAD nebo 4–8x TBSD
Koagulační faktor XIII	< 30–60 %	30 IU/kg (v nedostupnosti koncentrátu lze použít krevní plazmu)
Calcium chloratum	Ca ²⁺ < 1,1 mmol.l ⁻¹	10–20 ml nebo 10 ml na každé podané 4 transfuzní jednotky

systému přednemocniční péče a časové dostupnosti traumacentra [46]. V obecné rovině platí doporučení, že čas mezi úrazem a dosažením kontroly krvácení má být co nejkratší. Jakékoliv intervence na místě úrazu prodlužující dobu transportu musí být založeny na předpokladu konkrétního klinického přínosu, který vyváží rizika spojená s prodlouženou dobou do dosažení kontroly krvácení.

Vedle uvedených zásad stojí intervence k cílené podpoře koagulace. U pacientů se závažným krvácením nebo v riziku takového krvácení by měla být co nejdříve (tj. ještě v přednemocniční péči) podána tranexamová kyselina v dávce 1 g intravenózně během deseti minut, následováno infúzí další dávky 1 g během 8 hodin. Terapie tranexamovou kyselinou by neměla být zahájena déle než 3 hodiny po úrazu. Toto dávkování vychází ze studie CRASH-2, která prokázala sníženou mortalitu pacientů léčených tranexamovou kyselinou (14,5 % oproti 16 % v kontrolní skupině). Do této studie byli zařazováni pacienti se systolickým krevním tlakem < 90 mmHg, srdeční frekvencí > 110 min⁻¹, nebo kteří byli považováni za v riziku závažného krvácení [47]. Protože současná doporučení neobsahují konkrétní indikační kritéria, autoři tohoto textu pokládají za racionální použití uvedených kritérií ze studie CRASH-2 [6]. Vyšší než uvedené dávkování tranexamové kyseliny (≥ 2 g nebo 30 mg.kg⁻¹) může snižovat potřebu krevní transfuze [48]. Takový postup nicméně není součástí platných doporučení.

Současná doporučení akceptují podporu koagulace založenou na krevní plazmě stejně jako využití koncentrátů koagulačních faktorů, případně kombinaci obou postupů [6]. Transfuze plazmy má, kromě vlivu na koagulaci, také objemový účinek a potenciálně též chrání proti degradaci endotelilálního glykokalyxu [49]. Na druhou stranu podání krevní plazmy bylo identifikováno jako nezávislý rizikový faktor mortality u pacientů s traumatem mozku a je spojeno s vyšším výskytem nozokomiálních infekcí nebo s transfúzí spojeného poškození plic (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*, TRALI). Krevní plazma v porovnání s koncentráty obsahuje kompletní sadu koagulačních faktorů, byť se sníženou funkcí [50]. Obsah fibrinogenu v krevní plazmě je variabilní a z pohledu substituce fibrinogenu nízký. Výsledky studie RETIC ukázaly, že podáním krevní plazmy není možné dosáhnout korekce hypofibrinogenemie (> 1,8 g.l⁻¹), nebo

zvýšení pevnosti koagula dle ROTEM [51]. Některá rizika podání krevní plazmy lze snížit použitím tzv. směsné patogen-inaktivované plazmy [52]. Aktuální guidelines doporučují, aby pro korekci hypofibrinogenemie byl přednostně použit koncentrát fibrinogenu, pokud je dostupný [6].

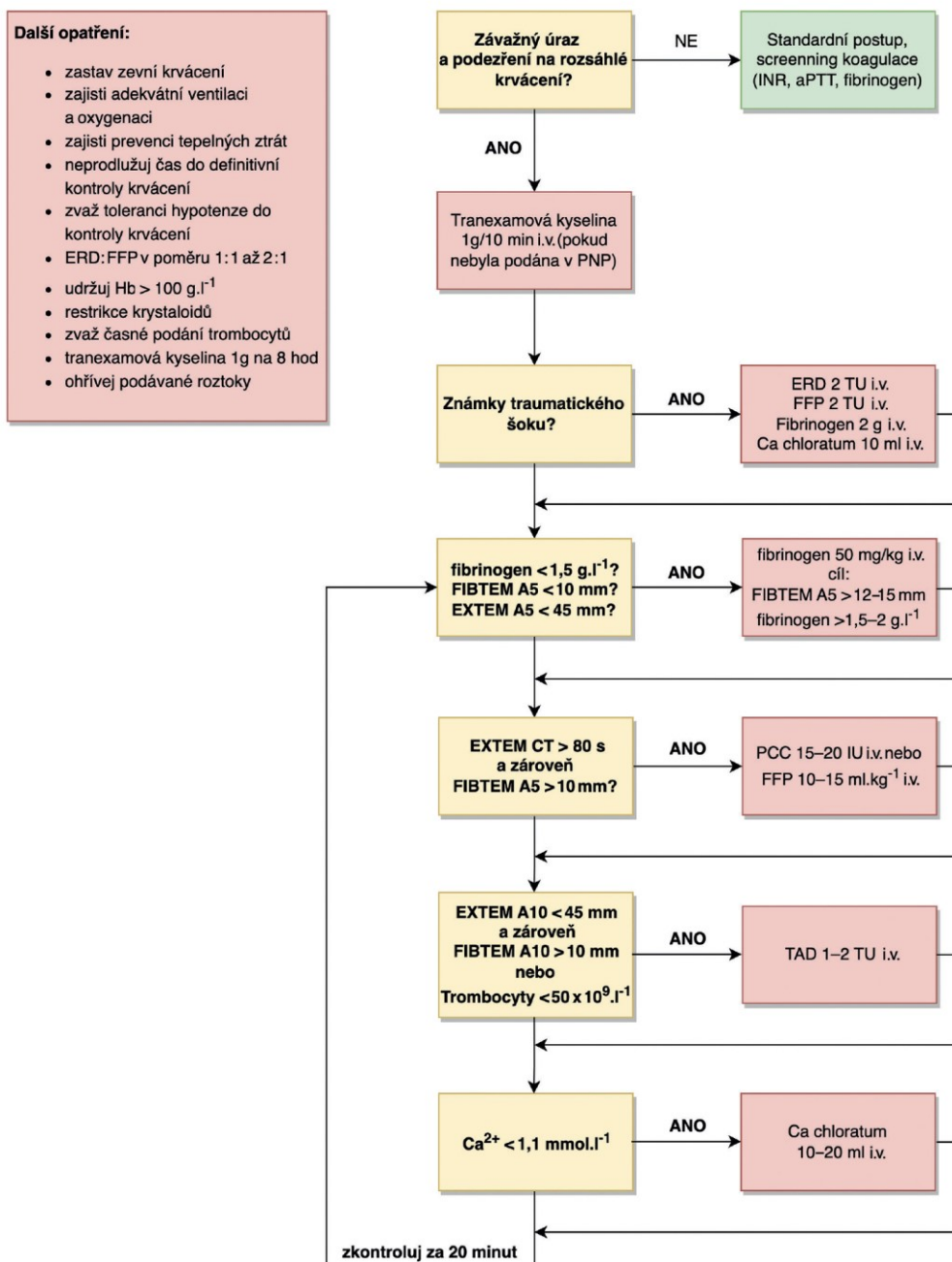
Iniciální (tj. před dostupností laboratorních výsledků) podpora koagulace u pacientů s masivním krvácením by měla zahrnout podání erytrocytů a fibrinogenového koncentrátu nebo erytrocytů a krevní plazmy v poměru 1 : 2. Guidelines dále navrhuji zahrnutí trombocytů do časné podpory koagulace [6]. Velikost „balíčku“ iniciální resuscitace je závislá na době do dostupnosti laboratorních výsledků, množství a průtočnosti cévních vstupů stejně jako časové dostupnosti rozmražené plazmy či rekonstituovaného fibrinogenu. Další podpora hemostázy následně vychází z laboratorně zjištěných abnormalit. Indikace pro podání jednotlivých léčiv či transfuzních přípravků shrnuje tabulka 1 [6, 53–56].

Vyšetření jsou opakována do doby dosažení kontroly krvácení a stabilizace hemostázy. Reverse účinku případných antikoagulantů či antiagregancií probíhají podle stejných postupů, jako u jiných diagnóz [56, 57]. Současně je doporučeno vytvoření lokálního standardů pro management traumatem indukované koagulopatie [6]. Obr. 2 uvádí příklad možného algoritmu.

Závěr

Traumatem indukovaná koagulopatie je závažnou komplikací těžkých úrazů zvyšující morbiditu a mortalitu pacientů. Patofyziologie této poruchy není uniformní a zahrnuje několik mechanismů. Klinický fenotyp TIC se tak může lišit mezi jednotlivými pacienty i u jednoho pacienta v čase. Diagnóza TIC je založena na syntéze klinických a laboratorních údajů, specifický marker neexistuje. Na rozvoj TIC musíme myslet vždy u každého pacienta se závažným úrazem. Léčba je v iniciální fázi často empirická, v pozdějším průběhu reaguje na konkrétní diagnostikované poruchy a klinický stav hemostázy. Cílené ovlivnění převažujících patologických koagulačních dějů (goal-directed therapy) je klíčovým předpokladem dosažení co nejlepšího možného klinického výsledku.

Obr. 2. Návrh algoritmu diagnostiky a léčby časné fáze traumatem indukované koagulopatie



PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. J. Š. provedl rešeršní činnosti, hodnocení abstrakt a návrhu struktury článku a podílel se na jeho tvorbě; V. Č. se podílel na tvorbě textu článku. **Financování:** N/A. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Eurostat data browser. Causes of death – deaths by country of residence and occurrence. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH_CD_ARO__custom_6117957/Default?TableLang=en&page=time:2019.2023.
- Tien HC, Spencer F, Tremblay LN, Rizoli SB, Brennenman FD. Preventable deaths from hemorrhage at a Level I Canadian trauma center. *Journal of Trauma – Injury, Infection and Critical Care*. 2007;62(1):142-146. DOI: 10.1097/01.ta.0000251558.38388.47.
- Sauaia A, Moore F. Epidemiology of Trauma Deaths: A Reassessment. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1995;38(2):185-193.
- Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1). DOI: 10.1038/s41572-021-00264-3.
- Cohen MJ, Kutcher M, Redick B, Nelson M, Call M, Knudson MM, et al; PROMMTT Study Group. Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Jul;75(1 Suppl 1):S40-7. doi: 10.1097/TA.0b013e31828fa43d. PMID: 23778510; PMCID: PMC3755603.
- Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Critical Care*. 2023;27(1). DOI: 10.1186/s13054-023-04327-7.
- Hoffman M, Monroe D. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;85(06):958-965. DOI: 10.1055/s-0037-1615947.
- Fort AC, Dudaryk R. Evolving science of trauma-induced coagulopathy. *International Anesthesiology Clinics*. 2021;59(2):25-30. DOI: 10.1097/AIA.0000000000000318.
- Moore HB, Moore EE. Temporal Changes in Fibrinolysis following Injury. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2020;46(2):189-198. DOI: 10.1055/s-0039-1701016.
- Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Huebner BJ, Sheppard F, Banerjee A, et al. Reperfusion Shutdown: Delayed Onset of Fibrinolysis Resistance after Resuscitation from Hemorrhagic Shock Is Associated with Increased Circulating Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Postinjury Complications. *Blood*. 2016;128(22):206. DOI: 10.1182/BLO-ODV128.22.206.206.
- Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Chapman MP, Chin TL, Silliman CC, et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Dec;77(6):811-7; discussion 817. doi: 10.1097/TA.0000000000000341. PMID: 25051384; PMCID: PMC4370273.
- Cap A, Hunt BJ. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia*. 2015;70(5):96-e34. DOI: 10.1111/ANA.12914.
- Mitrophanov AY, Vandyck K, Tanaka KA. Thrombin Generation in Trauma Patients: How Do we Navigate Through Scylla and Charybdis? *Current Anesthesiology Reports*. 2022;12(2):308-319. DOI: 10.1007/s40140-021-00502-0.
- Vulliamy P, Kornblith LZ, Kutcher ME, Cohen MJ, Brohi K, Neal MD. Alterations in platelet behavior after major trauma: adaptive or maladaptive? *Platelets*. 2021;32(3):295-304. DOI: 10.1080/09537104.2020.1718633.
- Maegele M, Schöchl H, Menovsky T, Maréchal H, Marklund N, Buki A, et al. Coagulopathy and hemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*. 2017;16(8):630-647. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30197-7.
- Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endothelopathy (SHINE) In acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Critical Care*. 2017;21(1). DOI: 10.1186/s13054-017-1605-5.
- Dobson GP, Morris JL, Letson HL. Why are bleeding trauma patients still dying? Towards a systems hypothesis of trauma. *Frontiers in Physiology*. 2022;13. DOI: 10.3389/fphys.2022.990903.
- Cohen MJ, Call M, Nelson M, Calfee CS, Esmon CT, Brohi K, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Annals of Surgery*. 2012;255(2):379-385. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318235d9e6.
- Zanza C, Romenskaya T, Racca F, Rocca E, Piccolella F, Piccioni A, et al. Severe Trauma-Induced Coagulopathy: Molecular Mechanisms Underlying Critical Illness. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(8). DOI: 10.3390/ijms24087118.
- Cohen MJ, Brohi K, Ganter MT, Manley GT, Mackersie RC, Pittet JF. Early coagulopathy after traumatic brain injury: the role of hypoperfusion and the protein C pathway. *Journal of Trauma*. 2007;63(6):1254-1262. DOI: 10.1097/TA.0b013e318156EE4C.
- Monroe DM, Hoffman M, Wolberg AS, Meng H, Monroe III DM. A Systematic Evaluation of the Effect of Temperature on Coagulation Enzyme Activity and Platelet Function. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2004;56(6):1221-1228. DOI: 10.1097/01.TA.0000064328.97941.FC.
- Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor viia: Implications for the efficacy of high-dose factor viia in hypothermic and acidotic patients. *Journal of Trauma*. 2003;55(5):886-891. DOI: 10.1097/01.TA.0000066184.20808.A5.
- DeBot M, Sauaia A, Schaid T, Moore EE. Trauma-induced hypocalcemia. *Transfusion*. 2022;62(S1):S274-S280. DOI: 10.1111/trf.16959.
- Chambers LA, Chow SJ, Shaffer LET. Frequency and characteristics of coagulopathy in trauma patients treated with a low- or high-plasma-content massive transfusion protocol. *American Journal of Clinical Pathology*. 2011;136(3):364-370. DOI: 10.1309/AJCPH16Y-XJFSHEO.
- Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood*. 2016;128(8):1043-1049. DOI: 10.1182/blood-2016-01-636423.
- Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2015;70(S1). DOI: 10.1111/ANA.12913.
- Shah A, Kerner V, Stanworth SJ, Agarwal S. Major haemorrhage: past, present and future. *Anaesthesia*. 2023;78(1):93-104. DOI: 10.1111/anae.15866.
- Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute Traumatic Coagulopathy. *Journal of Trauma*. 2003;54(6):1127-1130. DOI: 10.1097/01.TA.0000069184.82147.06.
- Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, Juffermans NP, Curry N, Maegele M, et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITAC-TIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Medicine*. 2021;47(1):49-59. DOI: 10.1007/s00134-020-06266-1.
- David JS, James A, Orion M, Selves A, Bonnet M, Glasman P, et al. Thromboelastometry-guided haemostatic resuscitation in severely injured patients: a propensity score-matched study. *Critical Care*. 2023;27(1). DOI: 10.1186/s13054-023-04421-w.
- Zatloukal J, Horáková M, Bultasová L, Pouska J, Kletečka J, Beneš J. Point of care examination of blood clotting – current possibilities. *Anesteziology a Intenzivní Medicína*. 2021;32(1):14-24. DOI: 10.36290/aim.2020.049.
- Song JG, Jeong SM, Jun IG, Lee HM, Hwang GS. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenemia in patients undergoing liver transplantation. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;112(2):290-297. DOI: 10.1093/bja/aet325.
- Meyer ASP, Meyer MAS, Sørensen AM, Rasmussen LS, Hansen MB, Holcomb JB, et al. Thrombelastography and rotational thromboelastometry early amplitudes in 182 trauma patients with clinical suspicion of severe injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014;76(3):682-690. DOI: 10.1097/TA.0000000000000134.
- Škola J, Bilská M, Horáková M, Těgl V, Beneš J, Škulec R, et al. Shock Index for Early Detection of Low Plasma Fibrinogen in Trauma: A Prospective Observational Cohort Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(4). DOI: 10.3390/jcm12041707.
- David JS, Voiglo EJ, Cesareo E, Vassal O, Decullier E, Gueugniat PY, et al. Prehospital parameters can help to predict coagulopathy and massive transfusion in trauma patients. *Vox Sanguinis*. 2017;112(6):557-566. DOI: 10.1111/vox.12545.
- Gauss T, Camplon S, Kerever S, Eurin M, Raux M, Harrois A, et al. Fibrinogen on Admission in Trauma score. *European Journal of Anaesthesiology*. 2018;35(1):25-32. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000734.
- Gonzalez E, Moore HB, Moore EE, editors. *Trauma Induced Coagulopathy*. Cham: Springer International Publishing; 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-28308-1.
- Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-Dimers in the Diagnosis of Venous Thromboembolism. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(7):747. DOI: 10.1001/archinte.162.7.747.
- Tanswell P, Nieuwenhuizen W, Seifried E. Pharmacokinetics of degradation products of fibrin and fibrinogen during alteplase therapy of acute myocardial infarction. *Fibrinolysis*. 1993;7(6):408-415. DOI: 10.1016/0268-9499(93)90067-6.
- Chapman MP, Moore EE, Ramos CR, Ghasabyan A, Harr JN, Chin TL, et al. Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Dec;75(6):961-7; discussion 967. doi: 10.1097/TA.0b013e3182aa9c9f. PMID: 24256667; PMCID: PMC4072127.
- Theusinger OM, Wanner GA, Emmert MY, Billeter A, Eismann J, Seifert B, et al. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM®) is associated with higher mortality in patients with severe trauma. *Anesthesia and Analgesia*. 2011;113(5):1003-1012. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31822e183f.
- Gonzalez E, Moore EE, Moore HB. Management of Trauma-Induced Coagulopathy with Thrombelastography. *Critical Care Clinics*. 2017;33(1):119-134. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.09.002.
- Ranucci M, Baryshnikova E. Sensitivity of viscoelastic tests to platelet function. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(1). DOI: 10.3390/jcm9010189.
- Gosselin R, Grant RP, Adcock DM. Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2016;38(5):505-513. DOI: 10.1111/ijlh.12528.
- Seyve L, Richarme C, Polack B, Marlu R. Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thromboelastometry (ROTEM). *International Journal of Laboratory Hematology*. 2018;40(1):84-93. DOI: 10.1111/ijlh.12744.
- Smith RM, Conn AK. Prehospital care – Scoop and run or stay and play? *Injury*. 2009;40(SUPPL. 4). DOI: 10.1016/j.injury.2009.10.033.
- Crash-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9734):23-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
- Hmidan Samsam M, Delorme L, Grimm D, Priestap F, Bohnert S, Descoteaux M, et al. Efficacy of high dose tranexamic acid (TXA) for hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2023;54(3):857-870. DOI: 10.1016/j.injury.2022.12.029.

49. Barelli S, Alberio L. The role of plasma transfusion in massive bleeding: Protecting the endothelial glycocalyx? *Frontiers in Medicine*. 2018;5(APR). DOI: 10.3389/fmed.2018.00091.
50. Adam EH, Fischer D. Plasma Transfusion Practice in Adult Surgical Patients: Systematic Review of the Literature. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2020;47(5):347-359. DOI: 10.1159/000511271.
51. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, 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. *The Lancet Haematology*. 2017;4(6):e258-e271. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30077-7.
52. Allen CJ, Shariatmadar S, Meizoso JP, Hanna MM, Mora JL, Ray JJ, et al. Liquid plasma use during „super“ massive transfusion protocol. *Journal of Surgical Research*. 2015;199(2):622-628. DOI: 10.1016/j.jss.2015.06.022.
53. Kyle T, Greaves I, Beynon A, Whittaker V, Brewer M, Smith J. Ionised calcium levels in major trauma patients who received blood en route to a military medical treatment facility. *Emergency Medicine Journal*. 2018;35(3):176-179. DOI: 10.1136/emmer-2017-206717.
54. Kleber C, Sablotzki A, Casu S, Olivieri M, Thoms KM, Horter J, et al. The impact of acquired coagulation factor XIII deficiency in traumatic bleeding and wound healing. *Critical Care*. 2022;26(1). DOI: 10.1186/s13054-022-03940-2.
55. Lawless RA, Holcomb JB. Plasma Trasfusion. In: Gonzalez E, Moore HB, Moore EE, editors. *Trauma Induced Coagulopathy*. Cham: Springer International Publishing; 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-28308-1.
56. Kietaiabl S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *European Journal of Anaesthesiology*. 2023;40(4):226-304. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001803.
57. Hornor MA, Duane TM, Ehlers AP, Jensen EH, Brown PS, Pohl D, et al. American College of Surgeons' Guidelines for the Perioperative Management of Antithrombotic Medication. *Journal of the American College of Surgeons*. 2018;227(5):521-536.e1. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.08.183.

Příloha 9 – grantová podpora

Studie popsaná v této disertační práci vznikla s podporou interního grantu Krajské zdravotní, a.s. (IGA-KZ-2016-2-8). Participace Fakultní nemocnice Plzeň byla podpořena výzkumným projektem Univerzity Karlovy Q39 (PROGRES). Grantové subjekty neměly žádný vliv na návrh studie, sběr, analýzu nebo interpretaci dat.