

UNIVERZITA KARLOVA

Lékařská fakulta v Hradci Králové



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

Josef Škola

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program Chirurgie

Hradec Králové

2023

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Chirurgie na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: **MUDr. Josef Škola, EDIC**
Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Fakultní nemocnice Bulovka

Školitel: **prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FESAIC**
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Univerzita Karlova v Praze, 3. LFUK, Praha

Oponenti: **prof. MUDr. Miroslav Durila, MHA, Ph.D.**
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha
doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
Klinika dětské onkologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR dne v od hod.

Studie popsaná v 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.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

.....
Prof. MUDr. RNDr. Milan Kaška, Ph.D.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Chirurgie
Garant studijního programu

Obsah

1.	Souhrn	4
2.	Summary	5
3.	Úvod do problematiky	6
4.	Cíle disertační práce	9
5.	Materiál a metodika	10
6.	Výsledky	13
7.	Diskuse	18
7.1.1.	Šokový index u pacientů s úrazem	20
7.1.2.	Studie zaměřené na predikci hypofibrinogenemie	21
7.1.3.	Predikce traumatem indukované koagulopatie	21
7.1.4.	Predikce potřeby masivní transfuze	29
7.1.5.	Limitace práce	31
8.	Závěry	33
9.	Seznam literatury	34
10.	Přehled publikační činnosti	37

1. Souhrn

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 efektivitou komplexnějších skórovacích systémů, které pro své stanovení vyžadují provedení laboratorních nebo zobrazovacích vyšetření.

2. Summary

This thesis *Acquired fibrinogen deficiency in severe trauma patients and its early detection* 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 morbidit 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]. Nejčastějším důvodem úmrtí na úraz je traumatické poranění mozku a nekontrolované krvácení [3,4].

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

součástí krevního koagula. Fibrinogen jako první z koagulačních faktorů dosahuje během vývoje TIC klinicky významného snížení své plazmatické koncentrace. 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, což 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]. Viskoelastické vyšetření prostřednictvím rotační tromboelastometrie bylo zavedeno jako metoda řešící problém doby standardního laboratorního zpracování vzorku. Viskoelastické testy krevní srážlivosti jsou testy plné krve prováděné nejčastěji na místě poskytování péče (*point-of-care*). Postupně nabyly významu při 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].

Včasná a cílená léčba koagulopatie způsobené úrazem pomocí koncentrátů koagulačních faktorů snižuje potřebu krevních přípravků a výskyt multiorgánového 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 [20–22].

Kromě nemocničního využití byla cílená podpora koagulace předmětem výzkumu též v přednemocničním prostředí [23]. Pilotní studie FInTIC ukázala, že přednemocniční podání koncentrátu fibrinogenu u pacientů s velkým traumatickým krvácením je spojeno se zvýšenou pevností sraženiny při přijetí pacienta do nemocnice (dle hodnocení viskoelastickým testem FIBTEM) [24].

Z pohledu problému časně (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 [25]. 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.

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 [9,15,26,27]. Šokový index (SI) – poměr srdeční frekvence a systolického krevního tlaku popsany 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 [28–35]. 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 [36]. Další studie prokázala asociaci šokového indexu a množství podaných jednotek transfuzí [31]. Uvedené výsledky podporují hypotézu, že TIC a míra její pokročilosti koreluje s intenzitou traumatického šoku.

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

koncentrátu fibrinogenu představuje preferovanou variantu suplementace fibrinogenu s doporučeným prahem pro zahájení substituce $1,5 \text{ g.l}^{-1}$ [19]. Pro časnou zahájení cílené substituční léčby je klíčová rychlá a snadná identifikace pacientů s hypofibrinogenemií [20,23,37,38].

Na základě patofyziologických mechanismů vzniku hypofibrinogenemie shrnutých v předchozí části tohoto textu 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 $1,5 \text{ g.l}^{-1}$ nebo nižší a budou tak v souladu s platným doporučením indikování 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.

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 časnou fázi ošetření pacienta se závažným úrazem a stanovuje jeho efektivitu jakožto diagnostického testu v detekci hypofibrinogenemie.

Disertační práce je členěna do dvou částí. V první části je provedeno shrnutí patofyziologie získaného deficitu fibrinogenu a současných možností jeho časnou 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* [39].

5. Materiál a metodika

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 1, kteří byli na místě ošetřeni leteckou záchrannou službou (LZS). Pro směřování do traumacentra byla postačující pozitivita jednoho faktoru z kategorií *Fyziologické ukazatele*, *Anatomická poranění* nebo *Mechanismus poranění*.

Tabulka 1: Kritéria pro směřování pacientů se závažným úrazem do traumacentra

Fyziologické ukazatele	Glasgow Coma Scale <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 $1,5 \text{ g.l}^{-1}$ nebo nižší [40]. Tato hodnota byla použita pro další analýzy.

Přednemocniční péče o pacienty probíhala dle platných doporučení pro léčbu závažného krvácení u pacientů s úrazem [40]. 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 Clause, pomocí reagentie *Thrombin Reagent* (Siemens Healthcare, Germany). Vznik koagula byl detekován opticky při vlnové délce 405 nm na analyzátoru Sysmex CS 5100 (Sysmex, Japan).

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

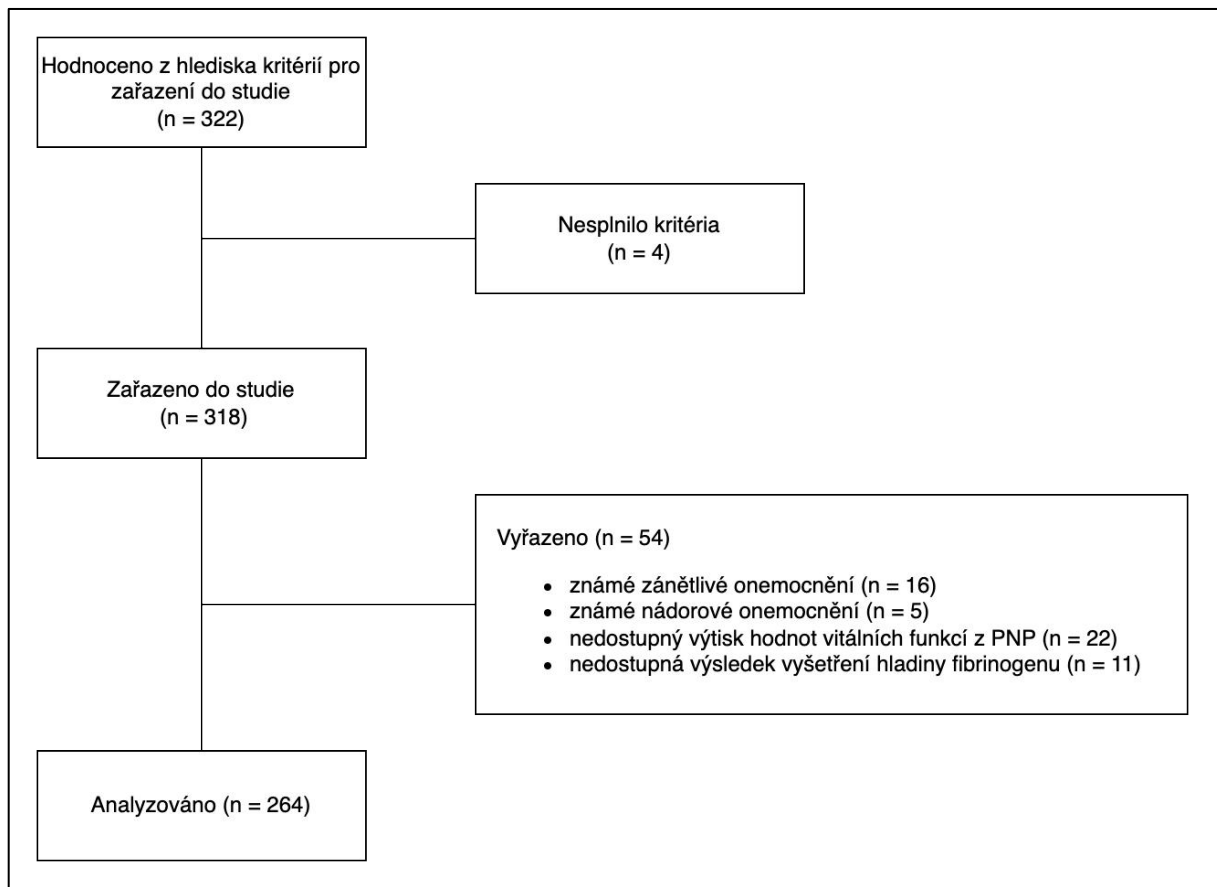
urgentním příjmu. Pro další analýzu byla jako *cut-off* použita hodnota šokového indexu ≥ 1 , která je z praktického pohledu jednoduše vyhodnotitelná (srdeční frekvence je stejná nebo vyšší než systolický krevní tlak). Dále byl výpočet proveden pro šokový index s nejvyšší hodnotou Yudeonova J.

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 kalkulátoru (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. 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 1. Demografické a klinické charakteristiky souboru pacientů jsou pak uvedeny v Tabulce 2.



Obrázek 1: Schéma výběru studijní populace (*Enrolment flow diagram*)

Zkratky: PNP, přednemocniční neodkladná péče.

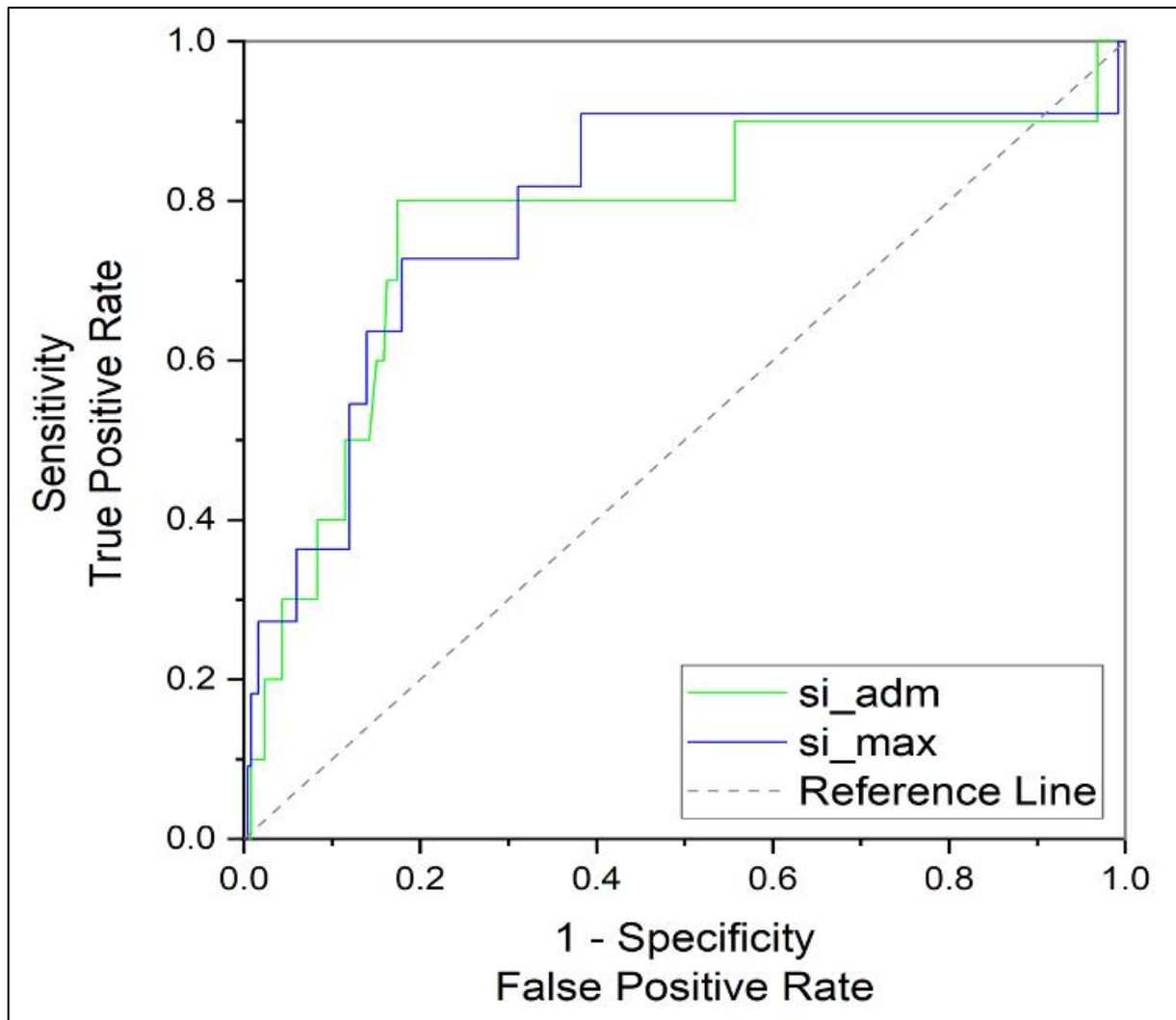
Tabulka 2: Demografické a klinické charakteristiky souboru pacientů

	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 indexu a proporcí pacientů s šokovým indexem ≥1.

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 2). 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 2: 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)

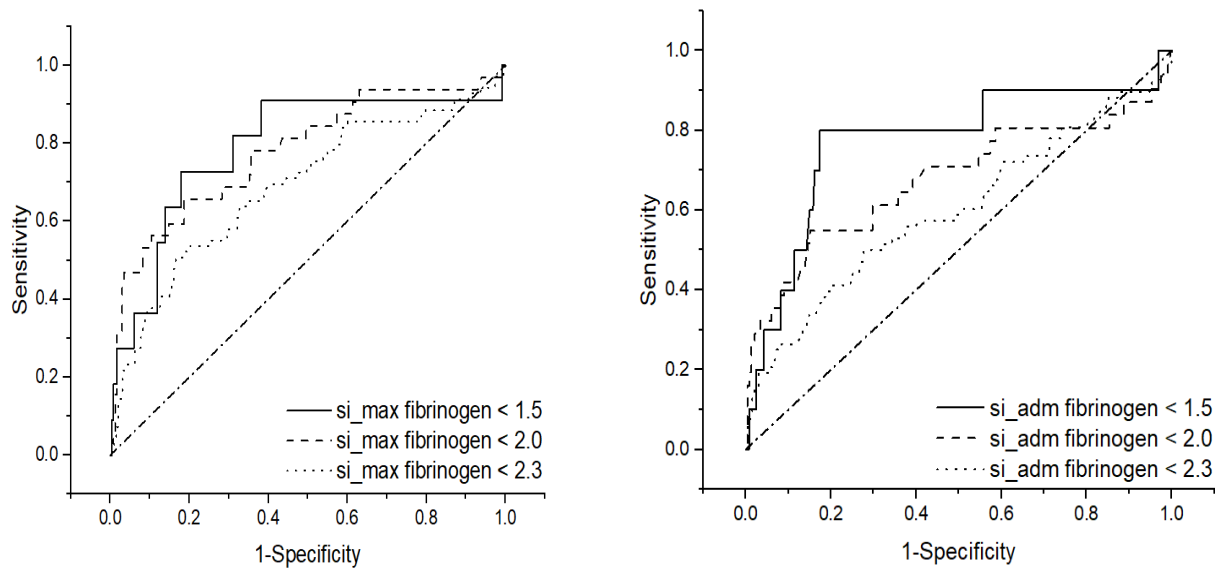
Šokový index ≥ 1 vyloučil závažnou hypofibrinogenemii s negativní prediktivní hodnotou 0,98 (95% CI 0,96–0,99) pro přednemocniční data a 0,97 (95% CI 0,95–0,98) pro data při přijetí do nemocnice. Pozitivní prediktivní hodnota byla 0,15 (95% CI 0,08–0,27) pro přednemocniční šokový index a 0,19 (95% CI 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 3. 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 3: 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 3) [12].



Obrázek 3: 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 rostoucím koncentrací fibrinogenu použitou jako práh pro výpočet. Zjištěné hodnoty AUROC jsou uvedeny v Tabulce 4.

Tabulka 4: 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)

7. 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 vysokou 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 J 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 pozitivní prediktivní hodnota. Uvážíme-li způsob jeho výpočtu ze srdeční frekvence (HR) a systolického krevního tlaku (TK_{sys}):

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

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) TK_{sys} 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 krevního 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 závažné hypofibrinogenemie v zkoumané kohortě (4,2 %) bude efekt na výpočet prediktivní hodnoty vyšší v případě nesprávného zjištění hodnoty šokového indexu ≥ 1 než hodnoty < 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 predikce hypofibrinogenemie 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 popsaných 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 bradykardii. 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 koncentrátů koagulačních faktorů snižuje potřebu transfuzí krevních přípravků a je spojena s nižší výskytem multiorgánového selhání [20]. Koncentráty koagulačních faktorů zároveň překonávají logistické problémy spojené s podáním krevních derivátů (skladování, skupinová kompatibilita,

expirace, ohřev) jako je krevní plazma nebo kryoprecipitátu (tam kde je dostupný). Koncentráty fibrinogenu mají příznivý bezpečnostní profil a standardizovaný obsah fibrinogenu [21]. Uvedené charakteristiky usnadňují jejich použití v podmínkách urgentní medicíny [23].

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 [26,27,41–52]. 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 [51–53]

7.1.1. 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 cokoli z následujícího: 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). [53].

Další práce své práci 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. 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 $< 1,5 \text{ g.l}^{-1}$ [39,52].

7.1.2. 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. [26]. Skóre prokázalo nejlepší výkonost na hladině 5 bodů s plochou pod ROC křivkou 0,82, specificitou 86 %, negativní prediktivní hodnotou 87 % a přesností 86 %. 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.

Další práce hodnotí na vzorku 675 pacientů možnost predikce vstupní snížené ($1,5\text{--}2,0 \text{ g.l}^{-1}$) nebo kriticky nízké ($< 1,5 \text{ g.l}^{-1}$) hladiny fibrinogenu pomocí přebytku bází (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]

7.1.3. 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. 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) [41].

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 [27]. Založeno je na parametrech dostupných již v přednemocniční péči. 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 (*TraumaRegistr 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) [43].

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. 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) [42].

Retrospektivní analýza kohorty 485 pacientů se závažným úrazem 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 5). TIC byla ve studii definována jako kompozitní outcome složený z fibrinogenu $< 1,5$ g.l⁻¹ nebo trombocytémie $< 10^{11}$.l⁻¹ nebo protrombinový poměr $> 1,5$) [51].

Tabulka 5: 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. [51].

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 6 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].

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 vykazovalo excelentní AUROC 0,98 (95 % CI 0,92–1,00), senzitivitu i specifitu 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) [41].

Šokový index vykázal výrazně nižší AUROC 0,63 (95% CI 0,59–0,67) a nízkou senzitivitu 0,18 [53] pro identifikaci pacientů se závažným úrazem založenou na anatomických kritériích obsažených v *Injury Severity Score* [53]. Uvedené zjištění komplementuje výsledky výše diskutované práce, kde ze zvolených parametrů (BE, Hb, ISS) vykazovalo ISS nejslabší korelaci se získanou hypofibrinogenemií [15].

Tabulka 6: 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 [39]	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 [52]	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 [26]	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 [51]	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 [41]	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 [53]	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 [42]	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 [43]	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 [43]	<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*.

7.1.4. 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 specificitou 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 7 porovnává efektivitu jednotlivých prediktorů masivní transfuze.

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 HR ve všech diskutovaných skórovacích systémech a 2) společným patofyziologickým podkladem hypofibrinogenemie a masivní transfuze.

Tabulka 7: Porovnání výkonosti jednotlivých skórovacích systému v predikci potřeby masivní transfuze (>10 jednotek erytrocytů/24h)

Skóre	TASH [49]	PWH [54]	Vandromme [46]	Larson [44]	Schreiber [45]	ABC [48]	Šokový index [52]
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. [50] s doplněním o data z ref. [52].

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.

Stěžejní 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].

7.1.5. 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 73 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 [26,41,45,46,48–50,54].

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 [55]. 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 [44–46,48,49,54].

8. 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* [39].

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 jednoduchý klinický nástroj pro podporu rozhodování v urgentní medicíně, či jako diagnostický prostředek pro situace s omezenou dostupností speciálních vyšetření.

9. 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. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Hagemo JS. Prehospital detection of traumatic coagulopathy. *Transfusion*. 2013; 53(SUPPL. 1). DOI: 10.1111/trf.12035.
26. 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.
27. 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.
28. 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.0b013e318181bbf728.
29. Allgöwer M, Burri C. Shockindex. *Dtsch Med Wochenschr*. 1967; 92(43): 1947–1950. DOI: 10.1055/s-0028-1106070.
30. 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.
31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.

10. Přehled publikační činnosti

Původní vědecké práce v impaktovaném časopise

1. 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. (IF 3,9)
2. Rozanek M, Škola J, Horakova L, Trukhan V. Effect of artifacts upon the pressure reactivity index. *Scientific Reports*. 2022; 12(1). DOI: 10.1038/s41598-022-19101-y. (IF 4,6)

Ostatní práce v impaktovaném časopise

3. Škola J, Černý V. Traumatem indukovaná koagulopatie - patofyziologie, diagnostika a léčba. *Anest Intenziv Med*. 2023; 34(4). (IF 0,1)
4. Park S, Beqiri E, Smielewski P, Aries M, Abecasis F, Agrawal S, et al. Inaugural State of the Union: Continuous Cerebral Autoregulation Monitoring in the Clinical Practice of Neurocritical Care and Anesthesia. *Neurocritical Care*. 2023. DOI: 10.1007/s12028-023-01860-9. (IF 3,5)

Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

5. Parizek T, Gal R, Hlozkova J, Neumann P, Škola J, Skulec R, et al. Predanestetické vyšetření s využitím mobilních komunikačních technologií - jsou naši pacienti připraveni? Prospektivní observační multicentrická průřezová studie. *Anesteziologie a Intenzivní Medicína*. 2017; 28(4): 226–231.
6. Schraml J, Kokoška V, Broul M, Škulec R, Škola J, Astapenko D, et al. Antagonization of neuromuscular blockade by sugammadex vs. neostigmine in patients undergoing robotic-assisted urological procedures - effect on extubation time and quality of the recovery - monocentric prospective randomized study. *Anesteziologie a Intenzivní Medicína*. 2021; 32(4–5): 191–196. DOI: 10.36290/aim.2021.047.

Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

7. Stadlerová B, Černá Pařízková R, Škola J, Škulec R, Pokorná E, Šustek P, et al. VV-ECMO in organ donor after brain death – case report and review of the issue. *Anesteziologie a Intenzivní Medicína*. 2022; 33(3–4): 164–169. DOI: 10.36290/aim.2022.026.
8. Astapenko D, Pouska J, Škola J, Beneš J, Náhlovský J, Mynář M, et al. Use of albumin in perioperative and intensive care medicine. *Anesteziologie a Intenzivní Medicína*. 2020; 31(3): 96–102. DOI: 10.36290/aim.2020.006.
9. Balík M, Bělohávek J, Beneš J, Černý V, Cvachovec K, Drábek T, Škola J, et al. Cílená regulace tělesné teploty: konsenzuální stanovisko mezioborové pracovní skupiny. *Anesteziologie a Intenzivní Medicína*. 2020; 31(1–2): 59–63. DOI: 10.36290/aim.2020.020.
10. Cerny V, Chrobok V, Klucka J, Krikava I, Michalek P, Otahal M, Škola J, et al. Zajistění obtížných dýchacích cest u dospělých a dětí. *Anesteziologie a Intenzivní Medicína*. 2019; 30(3): 173–186.
11. Cvachovec K, Cerny V, Horacek M, Kupeckova I, Kuta B, Michalek P, Škola J, et al. Bezpečně podávání farmak během anesteziologické péče. *Anesteziologie a Intenzivní Medicína*. 2017; 28(6): 371–375.

Abstrakta

12. Trukhan V, Horakova L, **Skola J**, Rozanek M. Effect of Pressure Reactivity Index Calculation Settings on the Range of the Optimal Cerebral Perfusion Pressure. 2022 10th E-Health and Bioengineering Conference, EHB 2022, Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2022. DOI: 10.1109/EHB55594.2022.9991435.
13. Roubik K, **Skola J**, Horakova L, Ort V, Walzel S. First Clinical Use of Rapidly Designed and Manufactured Mechanical Lung Ventilator CoroVent for COVID-19 Patients. 2021 9th E-Health and Bioengineering Conference, EHB 2021, Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2021. DOI: 10.1109/EHB52898.2021.9657608.

Přednášková činnost

1. **General anaesthesia for mechanical thrombectomy: YES or NOT?**
European Stroke Course in Minimally Invasive Neurological Therapy, On-line, 2. listopadu 2023
2. **AI ve zdravotnictví: Od pilulek po robotické lékaře**
Odborné sympozium Fresenius Kabi, Valeč, 20. října 2023
3. **Patofyziologické základy neurointenzivní péče**
Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, 5. dubna 2023
4. **From curiosity to the first paper about PRx**
ICM+ Users Group Meeting, Cape Town, South Africa, 14. listopadu 2022
5. **Pressure Reactivity Index: What It Is And What It Is Not**
23. Workshop NČSIM, Liberec, 11. listopadu 2022
6. **General anaesthesia for mechanical thrombectomy: YES or NOT?**
European Stroke Course in Minimally Invasive Neurological Therapy, On-line, 2. listopadu 2022
7. **Bilance tekutin**
Konference TECHNIQ, Praha 21. října 2022
8. **Neurokritická péče - Traumatické a netraumatické nitrolební katastrofy, management nitrolební hypertenze**
Předatestační kurz Anesteziologie a intenzivní medicína, Praha, 27. září 2022
9. **CON: POCUS má být součástí vyšetření každého pacienta v šoku**
XVIII. Kongres ČSARIM, Brno, 17. září 2022
10. **Životní prostředí a anestezie**
XVIII. Kongres ČSARIM, Brno, 16. září 2022
11. **MET Team v nemocnicích ČR**
XV. Kongres ČSIM, Mikulov, 21. června 2022
12. **Data a intenzivní péče**
Symposium Digitalizace a umělá inteligence v anesteziologii a intenzivní péči – současnost a perspektivy, Praha, 19. května 2022
13. **Data a intenzivní péče**
Konference České společnosti pro zdravotnickou techniku ČLS JEP, Pardubice, 10. června 2022

14. **Univerzální číslo 2222 - cesta k efektivní reakci na kritické stavy v našich nemocnicích**
XI. odborné sympozium ČSARIM, Praha, 10. června 2022
15. **Anesthetic Management**
European Course in Interventional Neuroradiology, On-line, 10. prosince 2021
16. **Když se nám prostě nedaří aneb jedna iatrogenní komplikace za druhou**
XII. Konference Akutně.cz, Brno, 21. listopadu 2020
17. **Real-time analýza biologických signálů v prostředí ICM+**
9. ročník konference Respirační dny, Labská, 3. 9. 2020
18. **Jak léčím infekce v intenzivní péči v době výpadků?**
15. kongres nemocničních lékárníků, Olomouc, 16. listopadu 2019
19. **Novinky v neurointenzivní péči a jejich implikace pro denní klinickou praxi**
Postgraduální kurz Novinky v intenzivní medicíně, IPVZ, Praha, 19. října 2019
20. **Shock index for early detection of low plasma fibrinogen in trauma: a prospective observational study (poster)**
32th ESICM Annual Congress LIVES 2019, Berlín, Německo, 1. října 2019
21. **Obtížné zajištění dýchacích cest, jak postupovat v klinické praxi: Doporučení ČSARIM pro obtížné zajištění dýchacích cest**
XXVI. kongres ČSARIM, Brno, 2. října 2019
22. **Pokus o vraždu na JIP**
XIII. kongres ČSIM, Praha, 25. dubna 2019
23. **General anaesthesia for mechanical thrombectomy: YES or NOT?**
European Stroke Course in Minimally Invasive Neurological Therapy, Praha, 21. listopadu 2018
24. **ICP – více než jen číslo?**
XXV. kongres ČSARIM, Praha, 4. října 2018
25. **Jak léčím multirezistentní infekce na JIP?**
Symposium Fresenius Kabi, XXV. kongres ČSARIM, Praha, 4. října 2018
26. **Bezplazmové strategie léčby hemoragického šoku – CON**
XII. kongres ČSIM, Brno, 22. června 2018
27. **Should We Routinely Measure PbtO2 in Severe TBI Patients?**
Neurocritical Care Meeting, Brno, 25. května 2018
28. **Should We Routinely Measure PbtO2 in Poor-grade SAH Patients?**
Neurocritical Care Meeting, Brno, 25. května 2018
29. **Tracheální intubace během kardiopulmonální resuscitace up-to-date 2018**
20th Colours of Sepsis, Ostrava, 1. února 2018