

Transfuzní přípravky a krevní deriváty ve světle nových evropských doporučení při život ohrožujícím krvácení

Transfusion products and blood derivatives in light of new European guidelines for severe bleeding

Vrbica K.¹, Vaníčková K.¹, Prokopová T.^{1,2}, Keller F.¹, Hudec J.^{1,2}, Hrdý O.¹, Jendrichovský J.¹, Gál R.¹

¹ Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF MU a FN Brno

² Ústav simulační medicíny, LF MU, Brno

SOUHRN: Život ohrožující krvácení je jedním z nejzávažnějších akutních stavů v medicíně. Tato situace vyžaduje multimodální terapii, jejíž nedílnou součástí je i podávání transfuzních přípravků a krevních derivátů, které bývá standardizováno pomocí doporučených postupů. Pro Českou republiku a Slovensko je v současnosti platný dokument „*Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči. Česko-slovenský mezioborový doporučený postup*“ z roku 2017. V roce 2023 byl publikován update obou evropských doporučení, ze kterých zmíněný mezioborový postup majoritně vychází. Cílem této práce je identifikovat a představit změny v evropských doporučených postupech pro život ohrožující krvácení, které se objevily od roku 2017. Celkem jsou zahrnuty 4 texty, jejichž analýza je rozčleněna dle jednotlivých transfuzních přípravků a krevních derivátů. Samotný text práce nabízí kromě představení nových evropských doporučených postupů pro léčbu život ohrožujícího krvácení také jejich srovnání s česko-slovenským postupem z roku 2017.

KLÍČOVÁ SLOVA: krvácení – doporučení – krevní transfuze – koagulační faktory

SUMMARY: Major bleeding is one of the most serious emergencies in medicine. This situation requires a complex therapeutic approach, including standardised administering transfusion products and blood derivatives. In the Czech Republic and Slovakia, the document “*Diagnosis and Treatment of Life-Threatening Bleeding in Adult Patients in Intensive and Perioperative Care. Czech-Slovak Interdisciplinary Guideline*” from 2017 remains valid. In 2023, an update of both European guidelines, from which the mentioned interdisciplinary procedure predominantly derives, was published. This work aims to identify and present changes in the European guidelines for severe bleeding since 2017. A total of 4 texts are included. Their analysis was divided according to individual transfusion products and blood derivatives. This work not only presents the new European guidelines for treating severe bleeding, but also compares these with the Czech-Slovak guideline from 2017.

KEY WORDS: bleeding – guidelines – blood transfusion – blood coagulation factors

ÚVOD

Život ohrožující krvácení (ŽOK) je jedním z nejzávažnějších medicínských akutních stavů, který se vyskytuje prakticky ve všech medicínských oborech a značně zvyšuje morbiditu a mortalitu pacientů [1,2]. K úspěšnému zvládnutí ŽOK musí být zahájena multimodální terapie. Její nedílnou součástí je podávání transfuzních přípravků a krevních derivátů, které nám pomáhají udržet hemostázu pacienta a významně snižují krevní

ztrátu. Napomáhají tak k samotné zástavě krvácení, stabilizaci oběhu a optimalizaci vnitřního prostředí, což jsou hlavní cíle léčby ŽOK. Tyto cíle i metody, jak jich dosáhnout, jsou definovány a popsány v doporučených postupech (*guidelines*) pro ŽOK, které se také specificky věnují právě indikacím, kontraindikacím a dávkovacím schémátům jednotlivých transfuzních přípravků a krevních derivátů [3–6]. Platné národní doporučení pro Českou republiku a Slovensko,

Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči. Česko-slovenský mezioborový doporučený postup (dále zkráceno na „*Česko-slovenský postup*“) [3], vydané v roce 2017 bylo vytvořeno v konsenzu s tehdejšími doporučenými postupy *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition* a *Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European*

Tab. 1. Seznam analyzovaných doporučení.

Zkrácené pojmenování	Kompletní citace	Číslo citace
Česko-slovenský postup	Blatný J, Bláha J, Cvachovec K, Černý V, Fiment J, Kubisz P, et al. Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči. Česko-slovenský mezioborový doporučený postup. <i>Anest Intenziv Med.</i> 2017;28(4):263–269.	3
Guidelines pro trauma	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. <i>Critical Care.</i> 2023;27(1):1–45.	4
Guidelines ESAIC	Kietaibl 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. <i>Eur J Anaesthesiol.</i> 2023;40(4):226–304.	5
Guidelines ESICM	Vlaar APJ, Dionne JC, de Bruin S, Wijnberge M, Raasveldt SJ, van Baarle FEHP, et al. Transfusion strategies in bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. <i>Intensive Care Med.</i> 2021;47(12):1368–1392.	6
Srovnání národních doporučení	Green L, Stanworth S, McQuilten Z, Lin V, Tucker H, Jackson B, et al. International Forum on the Management of Major Haemorrhage: Summary. <i>Vox Sang.</i> 2022;117(5):746–753.	10

Society of Anaesthesiology [7,8]. V roce 2023 byla vydána aktualizace těchto mezinárodních doporučení. Tento přehledový článek cílí na představení změn v evropských doporučených postupech a nabízí také srovnání s *Česko-slovenským postupem* [3].

METODIKA

Za účelem identifikace mezinárodních doporučení se zaměřením na traumatické život ohrožující krvácení a perioperační ŽOK, ze kterých bylo vycházeno při tvorbě *Česko-slovenského postupu*, bylo provedeno komplexní vyhledávání v mezinárodních elektronických databázích PubMed, Web of science a Scopus. Interval pro vyhledávání byl vymezen vydáním *Česko-slovenského postupu*, tudíž bylo analyzováno období mezi rokem 2017 a listopadem 2023. K vyhledávání byly užity termíny (*bleeding, hemorrhage, guidelines, recommendation, management, Europe, expert, international, perioperative*) a Booleovské operátory (AND, OR). V databázích bylo identifikováno 95 prací splňujících zadaná kritéria. Následně byly vyloučeny práce dle názvu nebo abstraktu, které neměly mezinárodní přesah nebo se věnují problematice krvácení na podkladě farmakoterapie (antikoagulancia, antiagregacia) a práce, které řešily pouze specifická

krvácení – peripartální, gastrointestinální, u vzácných chorob vč. vrozených koagulopatií a u pediatrické populace. Tyto specifické situace ŽOK tedy nejsou v následujícím textu rozebírány. Tímto způsobem byla identifikována trojice doporučení a jeden souhrn doporučení k další analýze. Analýza byla dle struktury *Česko-slovenského postupu* rozčleněna do jednotlivých částí dle transfuzních přípravků a krevních derivátů a po jeho vzoru byly doplněny i kyselina tranexamová a rekombinantní aktivovaný faktor VII [3]. Pro lepší přehlednost byly názvy jednotlivých doporučení zkrácené pojmenovány (tab. 1).

FIBRINOGEN A TRANSFUZNÍ PŘÍPRAVKY S OBSAHEM FIBRINOGENU

Fibrinogen (Faktor I) je zásadním koagulačním faktorem hemostázy. Jeho hladina dosahuje kritických hodnot při ŽOK dříve než u jiných faktorů. Tím se stává jednak prediktorem závažnosti krvácení, ale i klíčovým faktorem, který je u pacientů se ŽOK nutné substituovat k udržení schopnosti tvorby koagula [9]. To celosvětově reflektují i národní doporučení, která převážně využívají *trigger* 1,5 g/l k indikaci podání fibrinogenu při traumatickém či jiném než postpartálním ŽOK [10]. *Česko-slovenský postup*

tento *trigger* nastavuje na 1,5–2,0 g/l nebo ho označuje jako nález funkčního deficitu fibrinogenu zjištěného viskoelastickou metodou. Výjimkou je nemožnost měření jeho hladiny, kdy je při předpokladu jeho deficitu doporučeno okamžité podání fibrinogenu. Preferováno je užití fibrinogenového koncentrátu před kryoproteinem a je doporučena iniciální dávka fibrinogenu nejméně 50 mg/kg. Do ošetření zdroje krvácení by hladina fibrinogenu měla být alespoň 2 g/l [3].

Guidelines pro trauma popisují možné podání fibrinogenu ve formě koncentrátu či kryoproteinu již v iniciální fázi léčby ŽOK jako alternativu k masivnímu transfuznímu protokolu. Je navrženo podání 2 g fibrinogenu společně s erytrocytovým transfuzním přípravkem (ETP) ve chvíli, kdy hladina fibrinogenu není zatím známa a čeká se na výsledky viskoelastických nebo laboratorních testů. Podání je doporučeno při dosažení těchto klinických kritérií: systolický tlak < 100 mmHg, laktát ≥ 5 mmol/l, BE ≤ –6 nebo hemoglobin ≤ 90 g/l [4]. *Guidelines ESICM* nedávají doporučení k empirickému podání fibrinogenu při masivním traumatickém krvácení [6]. V *guidelines pro trauma* je za hypofibrinogenemii považován odpovídající obraz na viskoelastických metodách nebo hla-

dina fibrinogenu menší než 1,5 g/l, což je bráno jako indikace k substituci [4]. Při laboratorním vyšetření je tedy nastaven *trigger* níže než v *Česko-slovenském postupu*. Iniciální substituční dávka by měla být 3–4 g fibrinogenu ve formě koncentrátu či kryoproteinu, což zhruba odpovídá dávce uvedené v *Česko-slovenském postupu*. Narozdíl od *Česko-slovenského postupu* není fibrinogenový koncentrát preferován, ale je ve stejném postavení jako kryoprotein [3,4]. Je třeba se vyhnout hrazení fibrinogenu pomocí čerstvě zmražené plazmy (*fresh frozen plasma* – FFP) při dostupnosti fibrinogenového koncentrátu nebo kryoproteinu, jelikož samotná FFP není schopna korigovat hypofibrinogenemii, podobně se vyjadřují i *guidelines ESAIC* [4,5]. K cílové hladině fibrinogenu se analyzovaná doporučení nevyjadřují.

Dle *guidelines ESAIC* je léčba fibrinogenovým koncentrátem nebo kryoproteinem doporučena při masivním krvácení u kardiovaskulárních výkonů, provázených hypofibrinogenemií, ideálně potvrzenou viskoelastickou metodou nebo při hladině fibrinogenu nižší než 1,5 g/l. Jinak se *guidelines ESAIC* ke korekci fibrinogenu u ŽOK nevyjadřují. Dále uvádí, že u pacientů s pokročilým onemocněním jater by jeho hladina měla být posouzena před invazivními zákroky. U transplantace jater se nedoporučuje preemptivně podávat přípravky s obsahem fibrinogenu bez znalosti jeho hodnoty. To stejné platí pro operace prostaty, doporučuje se však jeho perioperační sledování [5].

ERYTROCYTOVÝ TRANSFUZNÍ PŘÍPRAVEK (ETP)

Erytrocytové transfuzní přípravky jsou klíčovou součástí léčby ŽOK. Na rozdíl od krystaloidních a koloidních roztoků ETP obsahují erytrocyty, jejichž metaloprotein hemoglobin (Hb) hraje zásadní roli v transportu kyslíku v lidském organismu [10]. *Česko-slovenský postup* uvádí stran podávání ETP při závažné krevní ztrátě dvě možné iniciální léčebné stra-

tegie. Zaprvé, podávání FFP v kombinaci s ETP v poměru nejméně 1 : 2. Zadruhé, podávání koncentrátu fibrinogenu a ETP dle jejich aktuálních hladin [3]. V otázce poměru FFP:ETP se *Česko-slovenský postup* shoduje s několika národními doporučeními. Doporučení platná v některých evropských zemích pak specifikují vyšší transfuzní poměr (FFP : ETP = 1 : 1) u pacientů se ŽOK následkem traumatu. Doporučení platná v některých mimo-evropských zemích poměr 1 : 1 aplikují univerzálně u pacientů se ŽOK jakékoliv etiologie [11]. V *Česko-slovenském postupu* je cílové rozmezí Hb specifikováno mezi 70–90 g/l s poznámkou, že některé skupiny pacientů mohou profitovat z vyšší cílové hladiny, aniž by byly tyto skupiny konkrétně specifikovány. Zároveň je doporučeno hladinu hemoglobinu optimalizovat vzhledem k oběhové stabilitě, anamnéze, komorbidity a předpokládané orgánové rezervě pacienta [3].

Guidelines pro trauma doporučují při iniciální terapii ŽOK stejné dvě léčebné strategie, které jsou uvedeny v *Česko-slovenském postupu* (fixní poměr FFP : ETP vs. fibrinogen + ETP). Taktéž v otázce cílového Hb je uvedeno shodně rozmezí 70–90 g/l [3,4]. Stejnou cílovou hladinu Hb uvádí také v *guidelines ESAIC* [5]. Autoři *guidelines pro trauma* dále rozebírají otázku vyššího cíle Hb u pacientů s traumatickým poškozením mozku (*trauma brain injury* – TBI). Autory zmiňovaná metaanalýza naznačuje lepší neurologický výsledek u pacientů s restriktivním cílovým Hb (70 vs. 100 g/l), výsledky jsou však zatíženy významným rizikem *bias* [4,12]. Autoři doporučují, aby případná individualizace cílového Hb u pacientů s TBI byla založena na výstupech multimodálního monitorování mozku [4]. *Guidelines pro trauma* neudávají doporučení pro či proti užití ETP nebo jiných transfuzních přípravků a krevních derivátů v přednemocniční péči a stejně jako ostatní *guidelines* problematiku plně krve nediskutují [4–6].

Guidelines ESAIC k otázce iniciální terapie nekontrolovaného krvácení v situaci

elektivních operačních výkonů přistupují mírně odlišně. Při nutnosti iniciální masivní transfuzní terapie (≥ 6 –10 jednotek ETP) zde doporučují použít vysoký poměr FFP : ETP, konkrétně $\geq 1 : 1$ [5]. Toto doporučení autoři opírají o několik studií zahrnujících převážně pacienty podstupující kardiochirurgické výkony, které naznačují nižší mortalitu při použití vyšších poměrů FFP : ETP u pacientů vyžadujících masivní transfuzní léčbu [13–15]. Autoři však zároveň doporučují přejít na tzv. *goal-directed* transfuzní strategii co nejdříve je to možné. Další podávání ETP v situaci pokračujícího krvácení autoři doporučují řídit dle opakovaného měření koncentrace Hb, hematokritu, sérového laktátu a deficitu bazí. U pacientů podstupujících ortopedické výkony autoři doporučují preferovat restriktivní transfuzní strategii (*trigger* 80 vs. 100 g/l). *Guidelines ESAIC* se zabývají také vhodnými aplikacemi metody *cell salvage*. Doporučují její využití např. v gynekologické a ortopedické operativě, kardiochirurgii a při transplantacích jater [5].

Guidelines ESICM doporučují u kriticky nemocných pacientů s masivním krvácením způsobeným traumatem hrudit krevní ztrátu transfuzními přípravky v poměru shodném s *Česko-slovenským postupem* a *guidelines pro trauma*, tedy FFP:ETP nejméně 1 : 2 [4–6]. V případě kriticky nemocných pacientů s masivním krvácením netraumatické etiologie autoři vzhledem k nedostatku kvalitních dat žádné doporučení stran optimálního transfuzního poměru neuvádějí [6].

ČERSTVĚ ZMRAŽENÁ PLAZMA A PATOGEN-INKTIVOVANÁ PLAZMA

Čerstvě zmražená plazma (*fresh frozen plasma* – FFP) obsahuje všechny faktory krevního srážení, ale jejich koncentrace je nižší než koncentrace v krvi, navíc je množství faktorů v FFP značně proměnlivé. Podání FFP je vždy spojeno s rizikem nezanedbatelných nežádoucích účinků. V posledních letech tak dochází v otázce terapie koagulopatie obecně

k odklonu od jejího používání [16,17]. Svě místo si však FFP zachovává především v kombinaci s ETP v rámci masivního transfuzního protokolu při iniciální terapii ŽOK [4,5]. Patogen-inaktivovaná plazma je hromadně vyráběné léčivo vyrobené z plazmy velkého množství dárců. Díky procesu výroby obsahuje standardizovanou koncentraci faktorů krevního srážení a vykazuje nižší riziko imunologických nežádoucích účinků. Přípravek je ošetřen metodami inaktivace patogenů, což zásadně snižuje riziko infekčních komplikací [18]. *Česko-slovenský postup* doporučuje v případě podání FFP u pacientů se ŽOK její iniciální dávku nejméně 15 ml/kg tělesné hmotnosti. V iniciální fázi i v případě pokračujícího podávání je doporučeno dodržet již výše zmíněný poměr FFP : ETP nejméně 1 : 2. Zároveň je zdůrazněno, že podání FFP je doporučeno ve chvílích, kdy jsou přítomny laboratorní známky poruchy koagulace ovlivnitelné podáním plazmy a není indikováno podání koncentráta koagulačních faktorů nebo jej nemáme k dispozici [3].

Guidelines pro trauma potvrzují v případě iniciální resuscitace ŽOK poměr FFP : ETP alespoň 1 : 2. V odůvodnění svých doporučení autoři upozorňují, že FFP je oproti koncentrátům fibrinogenu nevhodná k dosažení efektivních hodnot fibrinogenu v krvi při terapii ŽOK. Vzhledem k nízké koncentraci fibrinogenu v FFP je dosažení hladin fibrinogenu v krvi nad 1,8 g/l pouze s použitím FFP takřka nemožné. Proto není doporučeno užívat ke korekci hypofibrinogenemie FFP v případě, že je k dispozici fibrinogenový koncentrát nebo kryoprotein. Podávání FFP po iniciální resuscitaci autoři doporučují řídit pomocí standardních laboratorních parametrů koagulace (indikace při prodloužení protrombinového času, PT, a/nebo aktivovaného parciálního tromboplastinového času, aPTT, nad 1,5násobek normy), nebo pomocí výsledků viskoelastických metod [4]. Tato doporučení odpovídají *Česko-slovenskému postupu* [3,4]. V textu jsou dále zmíněny výhody podávání pří-

pravků patogen inaktivované plazmy oproti FFP, zejména standardizovaný obsah fibrinogenu, nižší riziko poškození plic způsobené transfuzí a také nižší riziko infekčních komplikací [4].

Guidelines ESAIC doporučují vysoký poměr FFP : ETP při iniciální léčbě masivního perioperačního krvácení (viz kapitola ETP) [5].

Guidelines ESICM vzhledem k nízké kvalitě dat neuvádějí žádné doporučení stran preference koncentráta faktorů protrombinového komplexu nebo FFP v léčbě koagulopatie spojené s masivním krvácením [6].

TROMBOCYTY

Trombocyty se zásadně podílejí na primární, ale i sekundární hemostáze, čímž hrají nezastupitelnou roli v tvorbě koagula, a tím při zástavě krvácení [19]. U pacientů se ŽOK trombocyty substituujeme v případě nutnosti substituce nízkého počtu trombocytů nebo ke korekci jejich hemostatické dysfunkce. Trombocyty můžeme dodat ve formě trombocytového transfuzního přípravku (TTP), který má v dnešní době nejčastěji podobu trombocytů z *buffy-coat*, směsných, deleukotizovaných v náhradním roztoku (TBSDR), případně trombocytů z aferézy deleukotizovaných resuspendovaných v plazmě nebo v náhradním roztoku (TAD, TADR) a bývá uchováván po dobu 5 dnů při teplotě 20–24 °C na validovaných trepačkách (agitátorech). V České republice jsou v současné době dostupné i kryokonzervované trombocyty, které mohou být skladované při teplotě –80 až –65 °C až po dobu 2 let. Při transfuzi obou typů TTP se v rámci ŽOK na skupinu AB0 a RhD nebere zřetel, po podání RhD pozitivního TTP je možné zvážit podání imunoglobulinů anti-D u dívek a žen ve fertilním věku [20]. *Česko-slovenský postup* doporučuje podání TTP k cílové hladině nad $50 \times 10^9/l$ u pacientů se ŽOK. U pacientů s traumatickým krvácením (a s TBI) nad $100 \times 10^9/l$ [3].

V *guidelines pro trauma* je u pacientů s aktivním krvácením a současně nízkou

hladinou trombocytů doporučena jejich iniciální substituce za užití 1 terapeutické dávky TTP k dosažení cílové hladiny nad $50 \times 10^9/l$, což je nižší hodnota, než je uvedena v *Česko-slovenském postupu*. Substituce k hodnotám $100 \times 10^9/l$ je doporučena pouze u pacientů s TBI, tato hodnota odpovídá *Česko-slovenskému postupu* [3,4]. Optimální poměr zastoupení TTP vůči ostatním transfuzním přípravkům (ETP, FFP) není uveden v žádném z analyzovaných doporučení. Ze *Srovnání národních doporučení* můžeme vyčíst, že je celosvětově poměr substituce trombocytů k erytrocytům značně variabilní a pohybuje se od 6 : 1 po 1 : 1 (ETP : TTP) [11]. Žádná z uvedených doporučení se nevyjadřují k léčbě trombocytopenie, která není způsobená antiagregační terapií, za pomoci transfuze trombocytů. Jen *guidelines pro trauma* se vyjadřují ve smyslu nedoporučení rutinního *point-of-care* testování funkce trombocytů [4].

Guidelines ESAIC diskutují především hrazení TTP u pacientů na antiagregační terapii. Kromě této problematiky, doporučují ošetřit TTP (a také FFP) proti patogenům a také je (stejně jako ETP) ozářit pro pacienty v riziku [5].

Guidelines ESICM udávají, že dle dnešního stupně poznání není možné dát doporučení, zda kryokonzervované trombocyty užívat, či neužívat [6].

ANTIFIBRINOLYTIKA – KYSELINA TRANEXAMOVÁ

V posledních letech se nejčastěji užívaným lékem k antifibrinolytické léčbě stala kyselina tranexamová (tranexamic acid – TXA). Jedná se o syntetický analog aminokyseliny lysinu, který se reverzibilně váže na plazminogen, což snižuje konverzi plazminogenu na plazmin, zabraňuje degradaci fibrinu a zachovává strukturu fibrinové sítě, což má za následek její antifibrinolytický účinek [21]. V roce 2021 však nebyl celosvětově jednotný názor na užití TXA v rámci ŽOK. V určitých národních doporučeních se nevyskytovala vůbec, v některých byla indikována jen při

traumatickém ŽOK a v dalších vystupovala v širokých indikacích [11]. *Česko-slovenský postup* doporučuje u pacientů se ŽOK v souvislosti s traumatem co nejdříve podat dávku 1 g TXA (během 10 min) následovanou kontinuální infuzí 1 g TXA na 8 h. Alternativou je dávkování 20–25 mg/kg. Pokud není možné podat TXA do 3 h od vzniku ŽOK, není indikováno její podání bez přítomnosti hyperfibrinolýzy. Po ošetření a zástavě krvácení není bez přítomnosti hyperfibrinolýzy indikováno podávání TXA [3].

Guidelines pro trauma doporučují podání TXA krvácejícím pacientům s traumatem co nejdříve od úrazu a bez čekání na výsledky viskoelastických metod. Pokud je to možné, tak je podání TXA indikováno již v přednemocniční péči, a to do 3 h od úrazu s úvodní dávkou 1 g podávanou bolusově během 10 min, následovanou kontinuálním podáním TXA 1 g po dobu 8 h [4]. Oproti Česko-slovenskému postupu se zde explicitně zmiňuje podání TXA již v přednemocniční péči, jinak se doporučení shodují [3,4]. *Guidelines ESICM* také doporučují užití TXA do 3 hodin u krvácejícího traumatického pacienta a navrhují podání TXA u kriticky nemocných pacientů s akutním TBI a krvácením způsobeným traumatem [6]. *Guidelines pro trauma* a *guidelines ESICM* ve zdůvodnění svých doporučení zpochybňují schopnost viskoelastických metod prokázat probíhající hyperfibrinolýzu u pacientů s traumatem [4,6]. Toto zjištění je důležité v kontextu, kdy *Česko-slovenský postup* podmiňuje užití TXA po více než 3 hodinách od začátku ŽOK a také po ošetření zdroje krvácení průkazem přítomnosti hyperfibrinolýzy [3]. K tomuto se analyzovaná doporučení přímo nevyjadřují, ale z textu je zřejmé, že u pacientů s traumatem viskoelastické metody nemusí být dostatečně senzitivní k průkazu hyperfibrinolýzy [4,6].

V rámci perioperační medicíny *guidelines ESAIC* doporučují užití TXA ke snížení krevní ztráty při operacích gynekologických malignit, myomektomii, hysterektomii, velkých ortopedických

výkonech, elektivní spondylochirurgii a intrakraniální neurochirurgii. Za stejným účelem může být TXA zvážena při operacích prostaty a při perkutánní nefrolitotomii. V rámci gynekologické operativy je kromě všeobecně nejčastěji užívané dávky 1 g TXA uvedena i alternativní možnost dávkování TXA 10–15 mg/kg. U kardiologických operací je před napojením na mimotělní oběh doporučeno profylaktické podání TXA v nízkých dávkách. Pojem nízká dávka je vysvětlen jako celková perioperační dávka TXA 20 mg/kg aktuální hmotnosti. Pokud je systémové užití TXA kontraindikováno, tak je v kardiologii navrženo její topické užití. U cirhotiků podstupujících resekci jater je navrženo podání TXA ke snížení krevní ztráty. U transplantace jater není doporučeno profylaktické podání TXA, měla by být podána jen k léčbě hyperfibrinolýzy. U ortopedické operativy je popsána možnost užití TXA celkově a/nebo topicky. *Guidelines ESAIC* dále zmiňují, že bychom měli být zdrženliví s podáním TXA u pacientů s fibrinolytickým *shutdown* [5].

KONCENTRÁT FAKTORŮ PROTROMBINOVÉHO KOMPLEXU

Koncentrát faktorů protrombinového komplexu (*prothrombin complex concentrate* – PCC) obsahuje koagulační faktory dependentní na vitamínu K (faktory II, VII, IX a X). Jednotlivé koncentráty se mohou lišit podle přítomnosti faktoru VII, celosvětově jsou tedy dostupné jako 3-, resp. 4faktorové (pozn. autorů: v České republice dostupné pouze 4faktorové). Jednotlivé složky PCC se získávají izolací z krevní plazmy, po které následuje virová inaktivace. Novější PCC mohou obsahovat také inhibitory krevního srážení, jako jsou protein C, S, Z, nefrakcionovaný heparin či antitrombin [22,23]. Současné práce, věnující se bezpečnosti PCC, diskutují riziko trombotických komplikací, které byly dříve hojně popisovány. Dnešní PCC jsou však, i díky zařazení inhibitorů koagulace, považovány

za bezpečnější. Nicméně nadále platí, že je vždy potřeba individuálně zvážit riziko versus přínos podání PCC u konkrétního pacienta, i když je riziko trombotických komplikací při správné indikaci a dávkování nízké [23,24]. Toto reflektuje i *Česko-slovenský postup*, který doporučuje PCC podat u krvácejících pacientů v iniciační dávce 25–50 jednotek/kg, jestliže je předpoklad deficitu faktorů obsažených v PCC. Před podáním PCC je doporučeno vždy posoudit poměr přínosu a rizika podání přípravku s ohledem na aktuální klinický kontext a možné komplikace související s podáním PCC [3].

Guidelines pro trauma doporučují podání PCC při úrazovém krvácení v rámci tzv. „goal-directed coagulation therapy“, tedy na základě průkazu koagulopatie koagulačními vyšetřeními, vč. viskoelastických metod. Předpokladem podání PCC je vyloučení nízké hladiny či dysfunkce fibrinogenu, což *Česko-slovenský postup* explicitně nezmiňuje [3,4]. Současně tato doporučení zdůrazňují nutnost monitorace a případné substituce faktoru XIII jako součást léčby traumatem indukované koagulopatie, což v *Česko-slovenském postupu* není jednoznačně uvedeno (viz. odstavec faktor XIII) [3,4].

V *guidelines ESAIC* je aplikace PCC doporučena namísto FFP krvácejícím pacientům podstupujících kardiologický výkon s nedostatkem či dysfunkcí koagulačních faktorů prokázaným viskoelastickými metodami či s prodlouženým protrombinovým časem. *Guidelines ESAIC* opakovaně zdůrazňují nutnost individualizace dávky PCC s cílem zajištění maximální bezpečnosti pacienta a minimalizace trombotických komplikací na jedné straně a účinnou korekcí koagulopatie na straně druhé. Toto individualizované dávkování by mělo v ideálním případě vycházet z výsledků viskoelastických metod [5].

Guidelines ESICM neposkytují žádná doporučení pro podání PCC oproti FFP u masivně krvácejících pacientů, a to z důvodu nedostatku důkazů o účinnosti a současně obavám o bezpeč-

nost. Tyto *guidelines* uvádějí silnou výzkumnou prioritu k hodnocení účinnosti a bezpečnosti PCC při léčbě masivního krvácení [6].

REKOMBINANTNÍ AKTIVOVANÝ FAKTOR VII (RFVIIA)

Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa) je syntetická forma aktivovaného faktoru VII. Nejdůležitější mechanismus účinku spočívá v přímé aktivaci faktoru X. Léčba rFVIIa je indikována při krvácení u pacientů s vrozenou hemofilií s inhibitory, získanou hemofilií, Glanzmannovou trombastenii refrakterní k transfuzi trombocytů, u pacientů s vrozeným nedostatkem faktoru VII a recentně také k léčbě závažného poporodního krvácení [25,26]. mimo tyto schválené indikace může být jeho použití zváženo v řadě specifických situací, kdy se nedaří kontrolovat ŽOK jinými prostředky [27]. Toho využívá i *Česko-slovenský postup*, který připouští *off-label* podání rFVIIa při selhání správně prováděných tzv. standardních postupů. Tyto standardní postupy jasně definují a udávají také laboratorní parametry nezbytné k maximální účinnosti podání rFVIIa. *Česko-slovenský postup* dále udává doporučenou dávku rFVIIa 90–100 µg/kg a při pokračujícím krvácení doporučuje opakování dávky po 2–4 h. U pacientů s traumatickým nitrolebním krvácením sděluje, že užití rFVIIa není spojeno ani s přínosem, ani rizikem pro pacienta [3].

Guidelines pro trauma doporučují zvážení užití rFVIIa pouze v případě, pokud závažné krvácení a koagulopatie přetrvávají navzdory všem snahám o zástavu krvácení konvenčními postupy (chirurgická kontrola zdroje; transfuzní přípravky a krevní deriváty s akcentací důležitosti destiček a fibrinogenu; antifibrinolytika; korekce tělesné teploty, pH a hypokalcemie). Časné užití rFVIIa současně s konvenčními postupy, tedy před situací vyhodnocenou jako selhání konvenčních postupů, neovlivňuje mortalitu a je spojeno s výskytem arteriální trombózy, a proto není doporučeno. Nicméně

zvýšený výskyt trombembolických komplikací nebyl v recentních studiích prokázán [4]. V souladu s *Česko-slovenským postupem guidelines pro trauma* u pacientů s TBI nepopisují benefit při podání rFVIIa, na rozdíl od *Česko-slovenského postupu* však uvádějí, že jeho podání může být škodlivé [3,4,28,29].

Guidelines ESAIC řeší užití rFVIIa v několika klinických oblastech zahrnujících i pacienty bez ŽOK, jako jsou pacienti s vrozenými poruchami koagulace podstupující chirurgické výkony. Tito pacienti vyžadují multidisciplinární přístup s účastí klinického hematologa a management těchto pacientů je mimo rámec zaměření tohoto textu. Pro pacienty s velkou krevní ztrátou, kteří podstupují kardiokirurgické výkony či transplantaci orgánu, nebo s poporodním krvácením se *guidelines ESAIC* neliší od *guidelines pro trauma* a léčba rFVIIa má být zvážena po selhání konvenčních metod zástavy krvácení; konkrétní dávkování však ani jedny z *guidelines* neudávají [4,5].

Guidelines ESICM se k problematice užití rFVIIa nevyjadřují [6].

FAKTOR XIII

Faktor XIII (FXIII), nazývaný také fibrin stabilizující faktor, je transglutamináza, která je zodpovědná za vytvoření sítě z fibrinových vláken. Nedostatek FXIII snižuje stabilitu koagula. Deficit FXIII může být asociován s malignitami, autoimunitními chorobami, protražovaným krvácením a vzácně i jako vrozená porucha koagulace [30]. Jak uvádí *Česko-slovenský postup*, při formování tohoto postupu nebyl dostupný dostatek informací k vytvoření přesných pokynů k podání FXIII u traumatického nebo perioperačního ŽOK. V reakci na doporučení Evropské anesteziologické společnosti z roku 2013, které umožňuje podání FXIII při neztišitelném difuzním ŽOK a absenci hypofibrinogenemie, byla doporučena konzultace s hematologem před podáním FXIII [3,8].

U pacientů s traumatickým ŽOK byla prokázána snížená hladina FXIII až v 70 %

případů. Dle *guidelines pro trauma* i *guidelines ESAIC* by měla být hladina FXIII monitorována a v případě snížených hladin FXIII substituován [4,5]. *Guidelines pro trauma* hovoří o substituci FXIII při hladině nižší než 60 % [4,17,31]. Tato intervence je součástí cílené korekce koagulopatie a ve svém důsledku vede ke snížení počtu alogenních transfuzí.

Podání FXIII u perioperačního ŽOK upravují *guidelines ESAIC*, diskutováno je v nich snížení hladiny FXIII pod 60 % u kardiokirurgických a neurochirurgických pacientů, které zvyšuje riziko pooperačního krvácení a nutnosti krevní transfuze. V rámci ortopedické operativy je zvláště u pacientů s onkologickým onemocněním nebo infekcí v případě závažného krvácení doporučeno stanovovat hladinu FXIII a případně cílit jeho substituci k hladině 50–60 %. Podání FXIII by mělo být při jeho snížené hladině a aktivním krvácení realizováno i při normálních hodnotách viskoelastických metod [5].

Guidelines ESICM nediskutují problematiku FXIII [6]. Žádná doporučení nediskutují zapojení hematologa do procesu indikace podání FXIII při traumatologickém nebo perioperačním ŽOK.

ZÁVĚR

Guidelines pro trauma, *guidelines ESAIC* i *guidelines ESICM* přináší několik nových pohledů na řešení ŽOK v problematice podávání transfuzních přípravků a krevních derivátů. Mezi nejdůležitější patří snížení *trigger* pro substituci fibrinogenu z 1,5–2,0 g/l na 1,5 g/l. V indikacích FFP je možné místo FFP využít patogen-inaktivovanou plazmu, kterou *Česko-slovenský postup* nezmiňuje. U pacientů s aktivním traumatickým krvácením je nově cílová hladina trombocytů 50×10⁹/l, u pacientů s TBI zůstává 100×10⁹/l. Novinkou je, že podání rFVIIa u pacientů s TBI může být škodlivé. Dále jsou dána nová doporučení pro FXIII, kdy je při ŽOK doporučena jeho monitorace a substituce při jeho snížené hladině.

Z uvedeného je zřejmé, že *Česko-slovenský postup* zůstává ve svých

základních tezích ve shodě s nejnovějšími mezinárodními doporučeními, ale i přesto je na místě si položit otázku, zda není čas Česko-slovenský postup aktualizovat. Dá se však očekávat, že díky jeho nadčasovosti to budou změny spíše drobného charakteru.

Literatura

- Curry N, Hopewell S, Dorée C, Hyde C, Brohi K, Stanworth S. The acute management of trauma hemorrhage: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2011;15(2):R92.
- Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Perioperative management of the bleeding patient. *Brit J Anaesth*. 2016;117(Suppl 3):iii18.
- Blatný J, Bláha J, Cvachovec K, et al. Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči. Česko-slovenský mezioborový doporučený postup. *Anestez Intenziv Med*. 2017;28(4):263–269.
- Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023;27(1):1–45.
- Kietaibl S, Ahmed A, Afshari A, et al. Management of severe peri-operative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol*. 2023;40(4):226–304.
- Vlaar APJ, Dionne JC, de Bruin S, et al. Transfusion strategies in bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intens Care Med*. 2021;47(12):1368–1392.
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guidelines on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016;20(1):1–55.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(6):270–382.
- Grottke O, Mallaiiah S, Karkouti K, Saner F, Haas T. Fibrinogen supplementation and its indications. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(1):38–49.
- Litvinov RI, Weisel JW. Role of red blood cells in haemostasis and thrombosis. *ISBT Sci Ser*. 2017;12(1):176–183.
- Green L, Stanworth S, McQuilten Z et al. International forum on the management of major haemorrhage: summary. *Vox Sang*. 2022;117(5):746–753.
- Florez-Perdomo WA, García-Ballestas E, Martínez-Perez R, et al. Hemoglobin levels as a transfusion criterion in moderate to severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg*. 2021;37(6):1473–1479.
- Delaney M, Stark PC, Suh M, et al. Massive transfusion in cardiac surgery: the impact of blood component ratios on clinical outcomes and survival. *Anesth Analg*. 2017;124(6):1777–82.
- Mazzeffi MA, Chriss E, Davis K, et al. Optimal plasma transfusion in patients undergoing cardiac operations with massive transfusion. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(1):153–160.
- Tsukinaga A, Maeda T, Takaki S, Michihata N, Ohnishi Y, Goto T. Relationship between fresh frozen plasma to packed red blood cell transfusion ratio and mortality in cardiovascular surgery. *J Anesth*. 2018;32(4):539–546.
- Levy JH, Grottke O, Fries D, Kozek-Langenecker S. Therapeutic plasma transfusion in bleeding patients: A systematic review. *Anesth Analg*. 2017;124(4):1268–1276.
- Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(6):e258–e271.
- Rock G. A comparison of methods of pathogen inactivation of FFP. *Vox Sang*. 2011;100(2):169–178.
- Sang Y, Roest M, de Laat B, de Groot PG, Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 2021;46:100733.
- Penka M, Penka I, Gumulec J. Krvácení. 1. vyd. Praha, Grada, 2014.
- McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*. 2012;72(5):585–617.
- van den Brink DP, Wirtz MR, Neto AS, et al. Effectiveness of prothrombin complex concentrate for the treatment of bleeding: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2457–2467.
- Sørensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates – evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care*. 2011;15:201.
- Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Prothrombin complex concentrates for bleeding in the perioperative setting. *Anesth Analg*. 2016;122(5):1287–1300.
- Neufeld EJ, Négrier C, Arkhammar P, et al. Safety update on the use of recombinant activated factor VII in approved indications. *Blood Rev*. 2015;29 Suppl 1(S1):S34–S41.
- Sim DS, Mallari CR, Hermiston TW, et al. CT-001, a novel fast-clearing factor VIIa, enhanced the hemostatic activity in postpartum samples. *Blood Adv*. 2024;8(2):287.
- Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD005011.pub4
- Lombardo S, Millar D, Jurkovich GJ, Coimbra R, Nirula R. Factor VIIa administration in traumatic brain injury: an AAST-MITC propensity score analysis. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2018;3(1):e000134. DOI: 10.1136/tsaco-2017-000134.
- Deloughery EP, Lenfesty B, Deloughery TG. The use of recombinant factor VIIa in warfarin patients with traumatic brain injury: a retrospective case-control study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(3):317–320.
- Bagoly Z, Koncz Z, Hársfalvi J, Muszbek L. Factor XIII, clot structure, thrombosis. *Thromb Res*. 2012;129(3):382–387.
- Stein P, Kaserer A, Sprengel K, et al. Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. *Anaesthesia*. 2017;72(11):1317–1326.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

KVr – koncept publikace, rešeršní činnost, psaní manuskriptu, finální editorství
 TP, JH – koncept publikace, psaní manuskriptu, finální editorství
 KVa – koncept publikace, psaní manuskriptu, finální editorství
 FK, OH, JJ – psaní manuskriptu
 RG – finální editorství.

PROHLÁŠENÍ O STŘETU ZÁJMŮ

K. Vrbica a R. Gál prohlašují, že v souvislosti s tématem článku v uplynulých 24 měsících obdrželi honorář za přednáškovou a/nebo konzultační činnost pro firmu CSL Behring.
 K. Vaničková prohlašuje, že v uplynulých 24 měsících obdržela honorář za přednáškovou a/nebo konzultační činnost pro firmu CSL Behring a Octapharma.
 T. Prokopová, F. Keller, J. Hudec, O. Hrdý a J. Jendrichovský prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

FINANCOVÁNÍ

Tento projekt vznikl za podpory Specifického výzkumu LF MU (MUNI/A/1600/2023) a MZ ČR – RVO (FNBr 65269705).

Do redakce doručeno dne: 3. 7. 2024.

Přijato po recenzi: 17. 10. 2024.

MUDr. Kateřina Vaničková

Klinika anesteziologie,

resuscitace a intenzivní medicíny

FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: vanickova.katerina@fnbrno.cz