

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова

Современные тенденции в интенсивной терапии травматического кровотечения

Докладчик – Недомолкин С.В.

Политравма

Медицинский термин, описывающий состояние человека, который получил множественные травматические повреждения

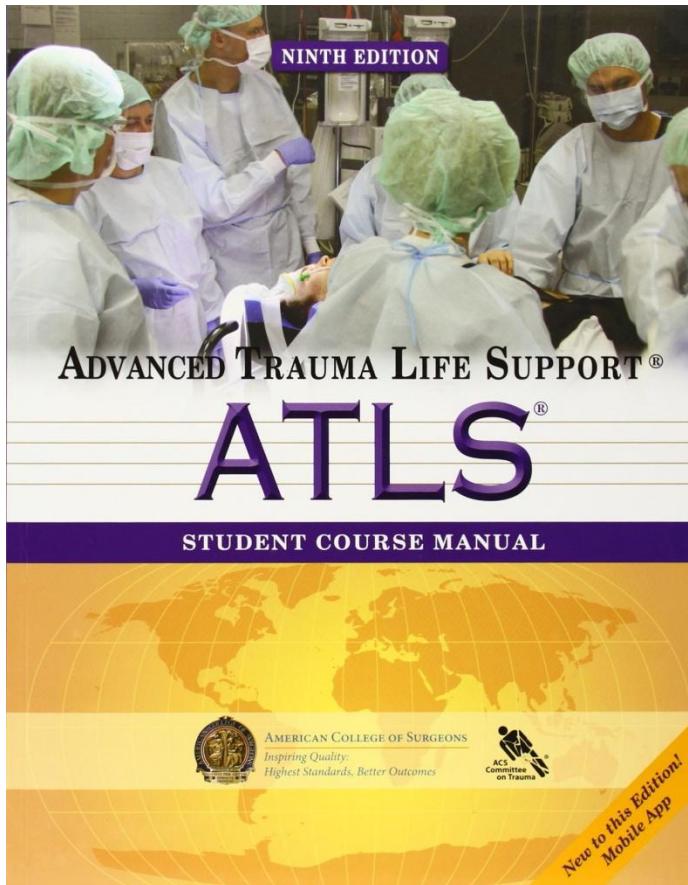
ISS >16

Основная причина смерти до 40 лет

ATLS (advanced trauma life support)

1978 – Джеймс Стайнер и Пол Коликот представляют курс обучения врачей

1980 – Комитет Американского Колледжа Хирургов принимает программу

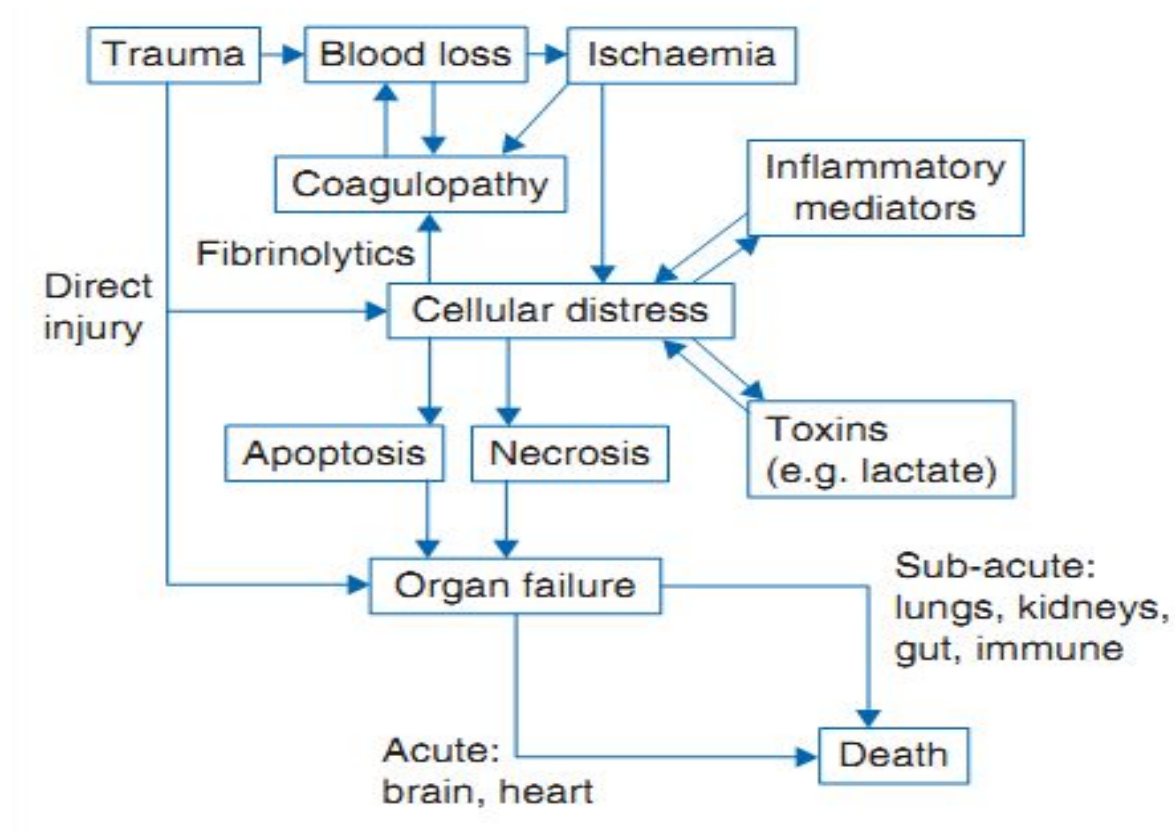


Летальная травма

- ✓ Травма головы – ведущая причина смерти при политравме
- ✓ Кровопотеря – ведущая предотвратимая причина смерти (30 – 40%)
 - геморрагический шок (первые часы)
 - СПОН (дни, недели)

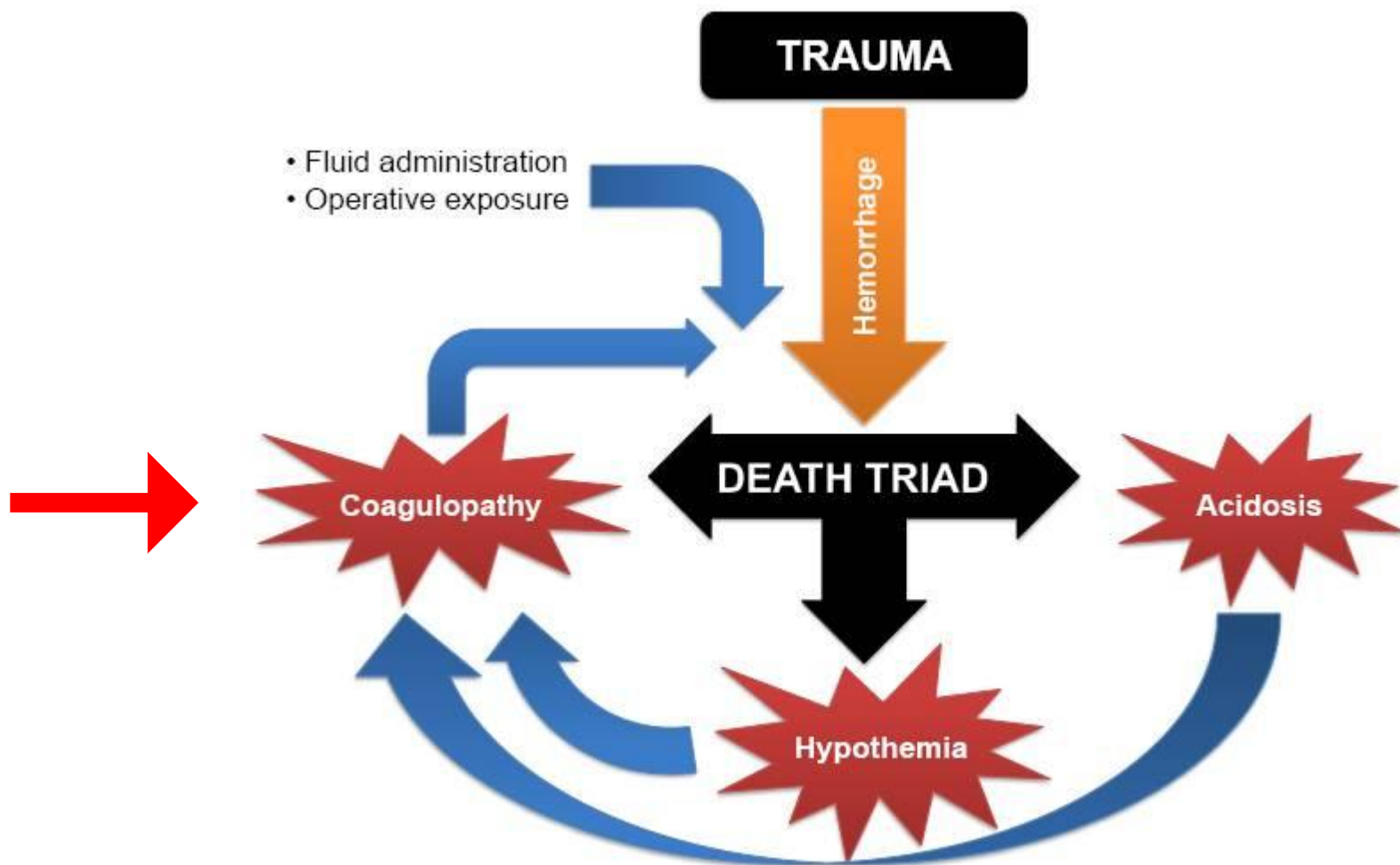
*Par I. Johansson et al. Resuscitation and Emergency Medicine.
Current management of massive hemorrhage in trauma.
2012; 20:2-10*

Патофизиология геморрагического шока



Dutton RP. Haemostatic resuscitation. Br J of Anest. 2012; 109 (Suppl. 1): 39 - 46

Летальная триада



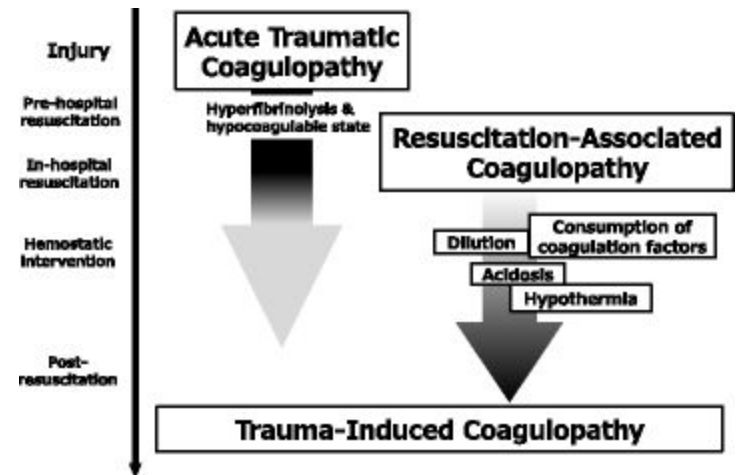
Коагулопатия

- ✓ присутствует у 25 - 35% больных с тяжёлой сочетанной травмой
- ✓ практически всегда сопутствует острой кровопотере тяжелой и крайне тяжелой степени при поступлении и ассоциируется с плохими исходами (до 40% от всех летальных исходов)
- ✓ в 4 - 5 раз увеличивает летальность
- ✓ большая потребность в трансфузии
- ✓ большая длительность нахождения в ОРИТ и общего времени госпитализации
- ✓ большая длительность респираторной поддержки
- ✓ большая вероятность полиорганной недостаточности

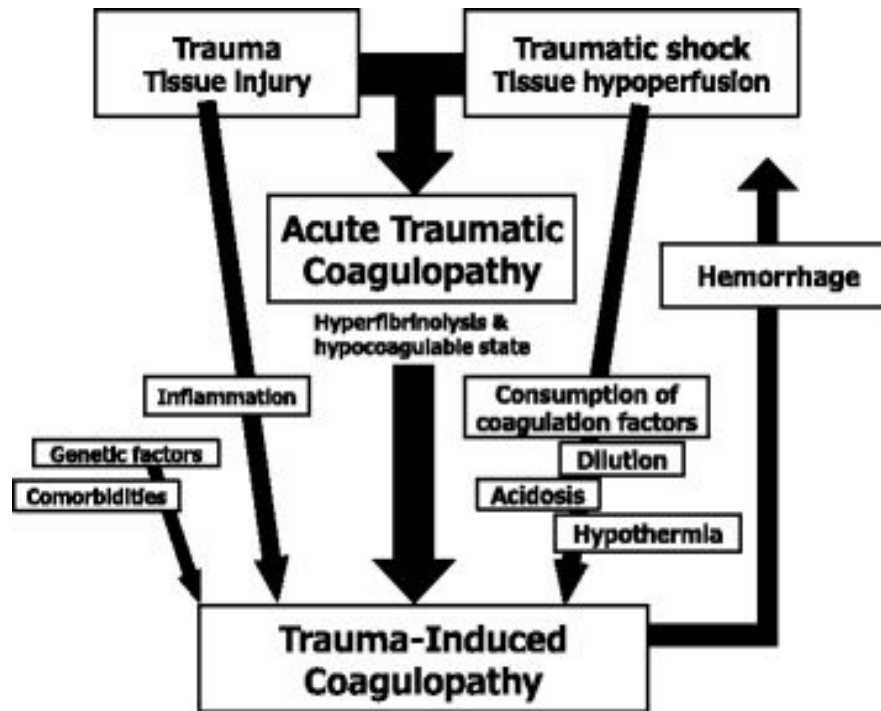
Brohi K et al.: Acute traumatic coagulopathy. J Trauma 2003, 54:1127-1130

Коагулопатия при политравме

- ✓ Внутренние факторы (острая травматическая коагулопатия)
 - гипоперфузия
 - непосредственное повреждение тканей
- ✓ Внешние факторы (менее значимые в первые часы)
 - гемодилюция
 - гипотермия
 - ацидоз
 - анемия
 - электролитный дисбаланс



«Кровяной порочный круг»



Damage control resuscitation

Mizobata *Journal of Intensive Care* (2017) 5:4
DOI: 10.1186/s40550-016-0197-5

Journal of Intensive Care

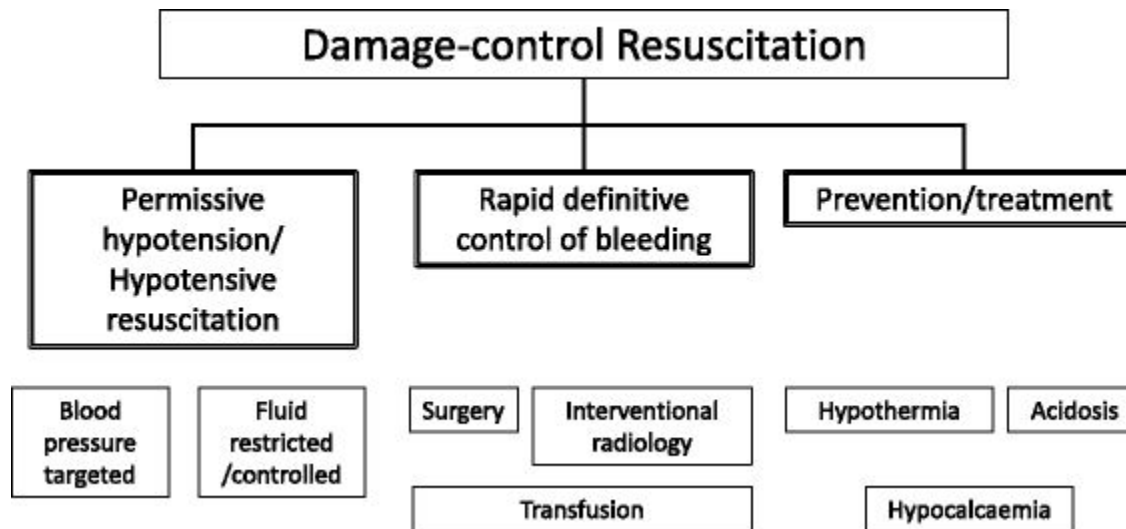
REVIEW

Open Access



Damage control resuscitation: a practical approach for severely hemorrhagic patients and its effects on trauma surgery

Yasumitsu Mizobata



Damage control resuscitation

- ✓ Damage control surgery (хирургический гемостаз)
- ✓ Сбалансированная реанимация
 - Допустимая гипотензия – минимальная нормотензия
 - Рестриктивная тактика инфузионной терапии
- ✓ Борьба с ацидозом, гипотермией, гипокальциемией
- ✓ Гемостатическая реанимация

Damage control surgery



- ✓ Геморрагический шок
- ✓ Продолжающееся кровотечение и коагулопатия
- ✓ Гипотермия ($< 35^{\circ}\text{C}$)
- ✓ Тяжелый метаболический ацидоз ($\text{pH} < 7,2$)
- ✓ Крупные анатомические повреждения
- ✓ Необходимость в длительном оперативном вмешательстве

Warfare Manual. Department of the Navy. The Department; Washington (DC): 1996.

Damage control surgery

- ✓ Остановка продолжающегося кровотечения (лигирование кровоточащих сосудов, тампонада паренхиматозных органов, полостей, удаление разрушенных органов, эмболизация сосудов)
- ✓ Герметизация поврежденных полых органов без элементов реконструкции
- ✓ Стабилизация переломов крупных трубчатых костей, костей таза в аппаратах внешней фиксации
- ✓ ЭВБОА

Сбалансированная реанимация

Агрессивная инфузионная терапия

- ✓ увеличение сердечного выброса и артериального давления
- ✓ корреляция с метаболическим ацидозом
- ✓ кристаллоиды повреждают гликокаликс эндотелия(увеличивают экстравазацию)
- ✓ кристаллоиды и коллоиды разбавляют факторы свертывания и тромбоциты
- ✓ гипотермия
- ✓ абдоминальный компартмент-синдром
- ✓ ОРДС
- ✓ острое поражение почек

REVIEW

Open Access



Permissive hypotension/hypotensive resuscitation and restricted/controlled resuscitation in patients with severe trauma

Daisuke Kudo^{1,2*}, Yoshitaro Yoshida² and Shigeki Kushimoto^{1,2}

Сбалансированная реанимация

Type of resuscitation strategy	Interventions to patients	Major clinical trials focusing on the concepts
Permissive hypotension, Hypotensive resuscitation	To titrate and control the blood pressure less than normal range	Dutton et al. 2002, Morrison et al. 2011
Restricted resuscitation, Controlled resuscitation	To limit the volume of fluid to be administered	Brown et al. 2013, Schreiber et al. 2015
Delayed resuscitation	To restrict the fluid resuscitation until admission to the hospital (Early resuscitation is opposite term that means to initiate fluid resuscitation from pre-hospital setting)	Bickel et al. 1994, Sampalis et al. 1997, Turner et al. 2000

REVIEW

Open Access



Damage control resuscitation

Permissive hypotension/hypotensive resuscitation and restricted/controlled resuscitation in patients with severe trauma

Daisuke Kudo^{1,2*}, Yoshitaro Yoshida² and Shigeki Kushimoto^{1,2}

Сбалансированная реанимация

Table 2 Summary of the clinical trials for permissive hypotension/hypotensive resuscitation and restricted/controlled resuscitation

Type of resuscitation strategy	Authors	Study design	Patients	Interventions	Control	Primary outcome	Secondary outcome/sub-analysis	Outcome for coagulations	Major limitations
Permissive hypotension, Hypotensive resuscitation	Dutton et al. 2002	RCT	With traumatic injury, ongoing hemorrhage, and had a SBP <90 mmHg	Fluid administration titrated to SBP of 70 mmHg	Fluid administration titrated to SBP of 100 mmHg	The overall survival rate did not differ	N.A.	N.A.	The mean age was 31, excluding patients older than 55 and medical history of diabetes or coronary artery disease
	Morrison et al. 2011	RCT	Undergoing emergency laparotomy or thoracotomy for trauma, who had SBP ≤90 mmHg	Fluid administration titrated to MAP of 50 mmHg	Fluid administration titrated to MAP of 65 mmHg	30-day mortality did not differ	Mortality in the early postoperative period was decreased, and received blood products were fewer	Immediate postoperative coagulopathy was less	Patients older than 45 years were excluded. 93% were penetrating injury
Restricted resuscitation, Controlled resuscitation	Brown et al. 2013	Post hoc analysis	With blunt injury, out-of-hospital SBP ≤90 mmHg, and ISS >15	Pre-hospital crystalloid resuscitation, ≤500 ml	Pre-hospital crystalloid resuscitation, >500 ml	30-day in-hospital mortality did not differ	Without pre-hospital hypotension, control group was associated with an increased risk of mortality	Without pre-hospital hypotension, control group was associated with an increased risk of acute coagulopathy	Post hoc analysis, only blunt trauma
	Schreiber et al. 2015	RCT	With blunt or penetrating injury and out-of-hospital SBP ≤90 mmHg	250 mL of fluid as an initial bolus, additional fluid to maintain an SBP of 70 mmHg	2 L of fluid as an initial bolus, additional fluid to maintain an SBP of 110 mmHg	The mean crystalloid volume administered was less	24-h mortality was decreased in patients with blunt trauma	Coagulation values at the emergency department did not differ	Feasibility and pilot study

Patients with traumatic brain injury were excluded in all of four trials

RCT randomized controlled trial, SBP systolic blood pressure, N.A. not applicable, MAP mean blood pressure, ISS injury severity score

Сбалансированная реанимация

Рекомендации

- ✓ Поддержание систолического артериального давления на уровне 80 – 90 мм рт.ст. до остановки продолжающегося кровотечения
- ✓ Поддержание среднего артериального давления на уровне не ниже 80 мм рт.ст. при наличии тяжелой черепно-мозговой травмы

Rossaint et al. *Critical Care* (2016) 20:100
DOI 10.1186/s13054-016-1265-x

Critical Care

RESEARCH

Open Access

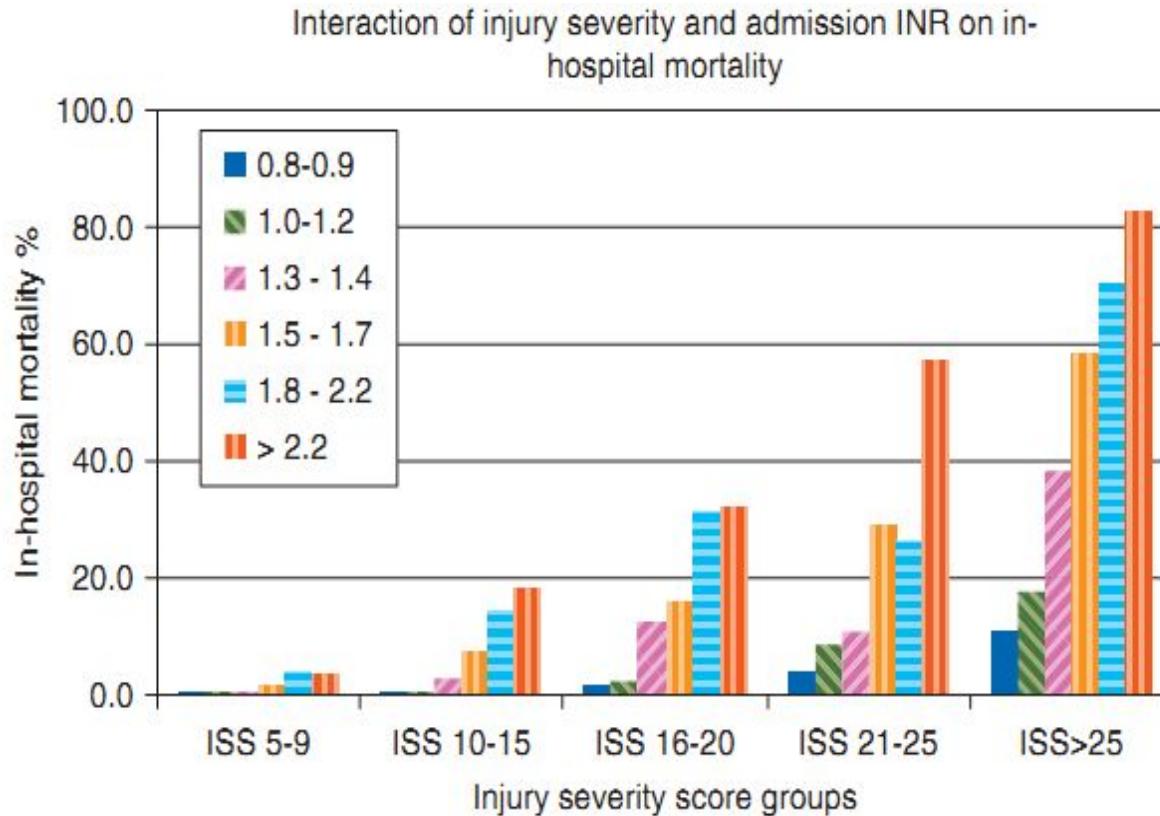
The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition

Rolf Rossaint¹, Bertil Bouillon², Vladimir Cerny^{3,4,5,6}, Timothy J. Coats⁷, Jacques Duranteau⁸, Enrique Fernández-Mondéjar⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Beverley J. Hunt¹¹, Radko Komadina¹², Giuseppe Nardi¹³, Edmund A. M. Neugebauer¹⁴, Yves Ozier¹⁵, Louis Riddez¹⁶, Arthur Schuit¹⁷, Jean-Louis Vincent¹⁸ and Donat R. Spahn¹⁹

Объем инфузионной поддержки до появления возможности гемотрансфузии –до 1-2 л, начиная с догоспитального этапа

The ATLS subcommittee, American College of Surgeons' Committee on Trauma, and International ATLS working group. Advanced trauma life support (ATLS(R)): the ninth edition. J Trauma Acute Care Surg. 2013;74(5):1363–6.

Гемостатическая реанимация



Hess JR, Lindell AL, Stansbury LG, Dutton RP, Scalea TM. The prevalence of abnormal results of conventional coagulation tests on admission to a trauma centre. Transfusion 2009; 49:34–9

Гемостатическая реанимация

Протокол массивной гемотрансфузии

Боевая травма

Эритроциты : СЗП : тромбоциты = 1:1:1

Dutton R. Damage Control Anesthesia, 2005

У пациентов, требующих массивной трансфузии, высокое соотношение СЗП и эритроцитов (1:1,4) является независимым фактором улучшения выживаемости

Borgman M. et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. J.Trauma, 2007 oct; 63(4):805-13

Гемостатическая реанимация

Протокол массивной гемотрансфузии

Травма мирного времени

Recommendation 26

If further plasma is administered, we suggest an optimal plasma:red blood cell ratio of at least 1:2. (Grade 2C)

We recommend that plasma transfusion be avoided in patients without substantial bleeding. (Grade 1B)

Rossaint et al. Critical Care (2016) 20:100
DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x

Critical Care

RESEARCH

Open Access

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition

Rolf Rossaint¹, Bertil Bouillon², Vladimir Cerny^{3,4,5,6}, Timothy J. Coats⁷, Jacques Duranteau⁸, Enrique Fernández-Mondejar⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Beverley J. Hunt¹¹, Radko Komadina¹², Giuseppe Nardi¹³, Edmund A. M. Neugebauer¹⁴, Yves Ozier¹⁵, Louis Riddez¹⁶, Arthur Schultz¹⁷, Jean-Louis Vincent¹⁸ and Donat R. Spahn¹⁹

Увеличение соотношения СЗП и эритроцитов является независимым фактором уменьшения ранней смертности, связанной с кровотечением

Пациенты с соотношением менее чем 1:2 имеют в 3 – 4 раза больше шансов умереть, чем пациенты с соотношением 1:1 или выше

Holcomb JB et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks JAMA Surg. 2013 feb; 148(2):127-36

Гемостатическая реанимация

Протокол массивной гемотрансфузии

Показания к началу протокола массивной гемотрансфузии:

- ✓ Тяжелая травма
- ✓ Нарушения ментального статуса
- ✓ Слабый (или отсутствие) пульс на лучевой артерии
- ✓ Ацидоз – дефицит оснований более -6 ммоль/л
- ✓ Коагулопатия – МНО более 1,5
- ✓ Анемия – гемоглобин менее 110 г/л
- ✓ Гипотермия – менее 35 °С

Гемостатическая реанимация

Протокол массивной гемотрансфузии

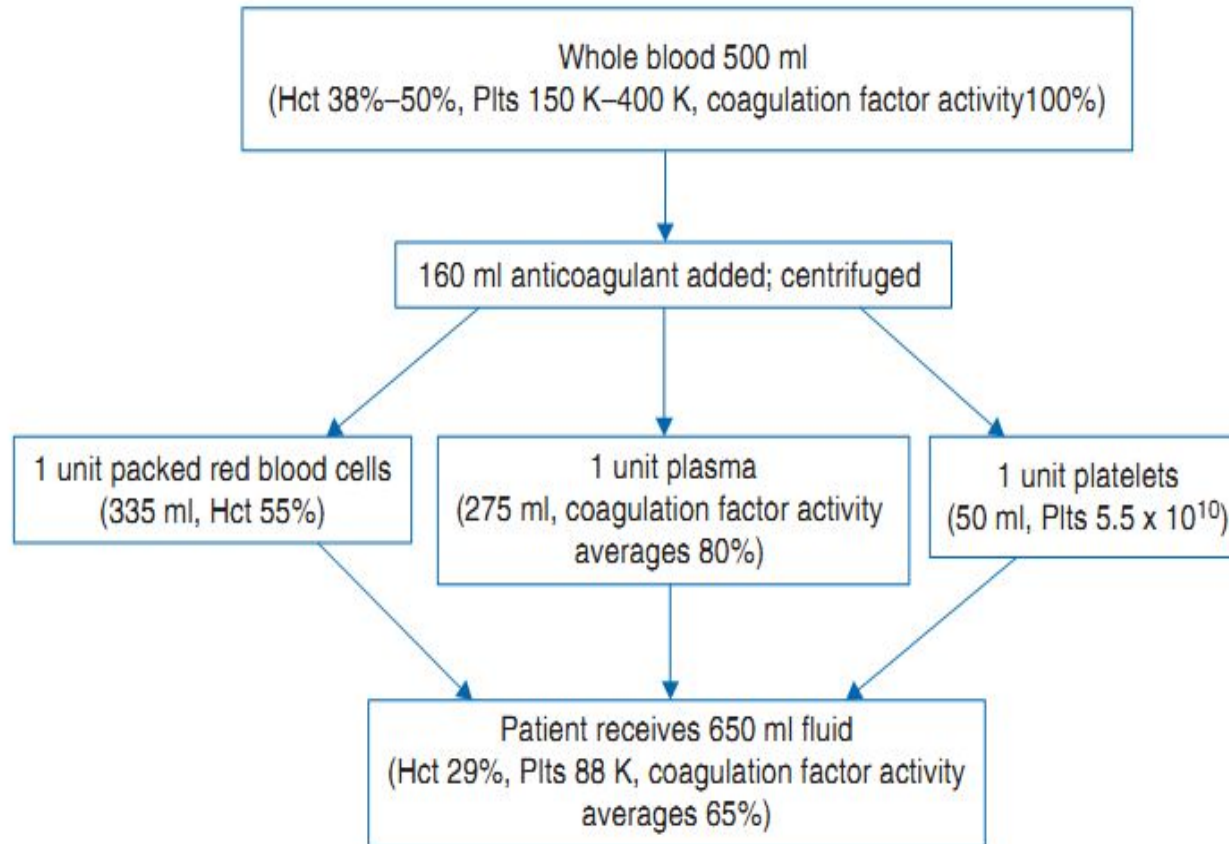
Инициация протокола:

4 дозы крови одногруппной или универсального донора + 4 дозы СЗП

Повторное введение при сохраняющемся активном кровотечении + тромбовзвесь

Гемостатическая реанимация

Свежая цельная кровь



Dutton RP. Haemostatic resuscitation. Br J of Anest. 2012; 109 (Suppl. 1): 39 - 46

Гемостатическая реанимация

Свежая цельная кровь

Проспективное исследование, 354 пациента (100 получали теплую кровь, 254 – компонентную терапию)

- ✓ 24-часовая выживаемость: 96% в группе свежей крови, 88% компонентной терапии ($p = 0,018$)
- ✓ 30-дневная выживаемость 95% и 82% соответственно ($p = 0,002$)

Spinella PC et al. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. J Trauma, 2009 Apr, 66(4 Suppl): S69-76

Гемостатическая реанимация

- ✓ реинфузия крови из полостей (при отсутствии гемолиза, повреждения полых органов, гнойно-септических заболеваний)
- ✓ применение Cell Saver
- ✓ трансфузия препаратов универсального донора до определения групповой и резус принадлежности пациента

Гемостатическая реанимация

- Эритроцитсодержащие среды – поддержание уровня гемоглобина 70 – 90 г/л
- СЗП - начальная доза 10 – 15 мл/кг
- Тромбоциты – поддержание уровня выше $50 \times 10^9/\text{л}$ (выше $100 \times 10^9/\text{л}$ при наличии тяжелой черепно-мозговой травмы)

Stansbury LG, Hess AS, Thompson K, Kramer B, Scalea TM, Hess JR. The clinical significance of platelet counts in the first 24 hours after severe injury. Transfusion. 2013;53(4):783–9

Гемостатическая реанимация

Тактика трансфузионной терапии

У пострадавших с острой кровопотерей развитие жизнеугрожающих осложнений, связанных в том числе и с гемотрансфузиями (ОРДС, тяжелый сепсис) преимущественно определяется тактикой гемотрансфузионной терапии в постшоковых периодах травматической болезни

И.М.Самохвалов и др.: Гемотрансфузии в лечении пострадавших: влияние на течение травматической болезни (сообщение первое), Вестник анестезиологии и реаниматологии, том 13, №4, 2016, 42 - 46

Гемостатическая реанимация

Транексамовая кислота

Health Technol Assess. 2013 Mar;17(10):1-79. doi: 10.3310/hta17100.

The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients.

Roberts I¹, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnettson L, Cook L, Kawahara T, Perel P, Prieto-Merino D, Ramos M, Cairns J, Guerriero C.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Among trauma patients who survive to reach hospital, exsanguination is a common cause of death. A widely practicable treatment that reduces blood loss after trauma could prevent thousands of premature deaths each year. The CRASH-2 trial aimed to determine the effect of the early administration of tranexamic acid on death and transfusion requirement in bleeding trauma patients. In addition, the effect of tranexamic acid on the risk of vascular occlusive events was assessed.

OBJECTIVE: Tranexamic acid (TXA) reduces bleeding in patients undergoing elective surgery. We assessed the effects and cost-effectiveness of the early administration of a short course of TXA on death, vascular occlusive events and the receipt of blood transfusion in trauma patients.

DESIGN: Randomised placebo-controlled trial and economic evaluation. Randomisation was balanced by centre, with an allocation sequence based on a block size of eight, generated with a computer random number generator. Both participants and study staff (investigators and trial co-ordinating centre staff) were masked to treatment allocation. All analyses were by intention to treat. A Markov model was used to assess cost-effectiveness. The health outcome was the number of life-years (LYs) gained. Cost data were obtained from hospitals, the World Health Organization database and UK reference costs. Cost-effectiveness was measured in international dollars (\$) per LY. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed to test the robustness of the results to model assumptions.

Rossaint et al. *Critical Care* (2016) 20:100
DOI 10.1186/s13054-016-1265-x

Critical Care

RESEARCH

Open Access



The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition

Rolf Rossaint¹, Bertil Bouillon², Vladimir Cerny^{3,4,5,6}, Timothy J. Coats⁷, Jacques Duranseau⁸, Enrique Fernández-Mondéjar⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Beverley J. Hunt¹¹, Radko Komadina¹², Giuseppe Nardi¹³, Edmund A. M. Neugebauer¹⁴, Yves Ozier¹⁵, Louis Riddez¹⁶, Arthur Schultz¹⁷, Jean-Louis Vincent¹⁸ and Donat R. Spahn^{19*}

Recommendation 25 we recommend that tranexamic acid be administered as early as possible to the trauma patient who is bleeding or at risk of significant haemorrhage at a loading dose of 1 g infused over 10 min, followed by an i.v. infusion of 1 g over 8 h. (Grade 1A) We recommend that tranexamic acid be administered to the bleeding trauma patient within 3 h after injury. (Grade 1B) We suggest that protocols for the management of bleeding patients consider administration of the first dose of tranexamic acid en route to the hospital. (Grade 2C)

Гемостатическая реанимация

Фибриногена концентрат, криопреципитат

Recommendation 28 If a concentrate-based strategy is used, we recommend treatment with fibrinogen concentrate or cryoprecipitate if significant bleeding is accompanied by viscoelastic signs of a functional fibrinogen deficit or a plasma fibrinogen level of less than 1.5–2.0 g/l. (Grade 1C) We suggest an initial fibrinogen supplementation of 3–4 g. This is equivalent to 15–20 single donor units of cryoprecipitate or 3–4 g fibrinogen concentrate. Repeat doses must be guided by viscoelastic monitoring and laboratory assessment of fibrinogen levels. (Grade 2C)

Rossaint et al. *Critical Care* (2016) 20:100
DOI 10.1186/s13054-016-1265-x

Critical Care

RESEARCH

Open Access

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition

Rolf Rossaint¹, Bertil Bouillon², Vladimír Cerný^{3,4,5,6}, Timothy J. Coats⁷, Jacques Duranseau⁸, Enrique Fernández-Mondéjar⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Beverley J. Hunt¹¹, Radko Komadina¹², Giuseppe Nardi¹³, Edmund A. M. Neugebauer¹⁴, Yves Ozier¹⁵, Louis Riddez¹⁶, Arthur Schultz¹⁷, Jean-Louis Vincent¹⁸ and Donat R. Spahn^{19*}

Гемостатическая реанимация

Концентрат протромбинового комплекса

Schöchl et al. *Critical Care* 2010, **14**R55
<http://ccforum.com/content/14/2/R55>



RESEARCH

Open Access

Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM®)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate

Herbert Schöchl^{1,2}, Ulrike Nienaber³, Georg Hofer¹, Wolfgang Voelckel¹, Csilla Jambor⁴, Gisela Scharbert⁵, Sibylle Kozek-Langenecker⁶ and Cristina Solomon^{*6}

Abstract

Introduction: The appropriate strategy for trauma-induced coagulopathy management is under debate. We report the treatment of major trauma using mainly coagulation factor concentrates.

Methods: This retrospective analysis included trauma patients who received ≥ 5 units of red blood cell concentrate within 24 hours. Coagulation management was guided by thromboelastometry (ROTEM®). Fibrinogen concentrate was given as first-line haemostatic therapy when maximum clot firmness (MCF) measured by FIBTEM (fibrin-based test) was ≤ 10 mm. Prothrombin complex concentrate (PCC) was given in case of recent coumarin intake or clotting time measured by extrinsic activation test (EXTEM) ≥ 1.5 times normal. Lack of improvement in EXTEM MCF after fibrinogen concentrate administration was an indication for platelet concentrate. The observed mortality was compared with the mortality predicted by the trauma injury severity score (TRISS) and by the revised injury severity classification (RISC) score.

Results: Of 131 patients included, 128 received fibrinogen concentrate as first-line therapy, 98 additionally received PCC, while 3 patients with recent coumarin intake received only PCC. Twelve patients received FFP and 29 received platelet concentrate. The observed mortality was 24.4%, lower than the TRISS mortality of 33.7% ($P = 0.032$) and the RISC mortality of 28.7% ($P > 0.05$). After excluding 17 patients with traumatic brain injury, the difference in mortality was 14% observed versus 27.6% predicted by TRISS ($P = 0.0018$) and 24.3% predicted by RISC ($P = 0.014$).

Conclusions: ROTEM®-guided haemostatic therapy, with fibrinogen concentrate as first-line haemostatic therapy and additional PCC, was goal-directed and fast. A favourable survival rate was observed. Prospective, randomized trials to investigate this therapeutic alternative further appear warranted.

Снижает количество препаратов крови и стоимость лечения

При совместном применении с фибриногеном возможно избежать трансфузию СЗП

Использование под контролем тромбоэластографии (-метрии)

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition



Rolf Rossaint¹, Bertil Bouillon², Vladimir Cerny^{3,4,5,6}, Timothy J. Coats⁷, Jacques Duranseau⁸, Enrique Fernández-Mondéjar⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Beverley J. Hunt¹¹, Radko Komadina¹², Giuseppe Nardi¹³, Edmund A. M. Neugebauer¹⁴, Yves Ozier¹⁵, Louis Riddez¹⁶, Arthur Schultz¹⁷, Jean-Louis Vincent¹⁸ and Donat R. Spahn^{19*}

Гемостатическая реанимация

Концентрат протромбинового комплекса

Recommendation 33 We recommend the early use of prothrombin complex concentrate (PCC) for the emergency reversal of vitamin K-dependent oral anticoagulants. (Grade 1A). We suggest the administration of PCC to mitigate life-threatening post-traumatic bleeding in patients treated with novel oral anticoagulants. (Grade 2C) Provided that fibrinogen levels are normal, we suggest that PCC or plasma be administered in the bleeding patient based on evidence of delayed coagulation initiation using viscoelastic monitoring. (Grade 2C)

Recommendation 34 We suggest the measurement of plasma levels of oral anti-factor Xa agents such as rivaroxaban, apixaban or edoxaban in patients treated or suspected of being treated with one of these agents. (Grade 2C) If measurement is not possible or available, we suggest that advice from an expert haematologist be sought. (Grade 2C) If bleeding is life-threatening, we suggest treatment with TXA 15 mg/kg (or 1 g) intravenously and highdose (25-50 U/kg) PCC/aPCC until specific antidotes re available. (Grade 2C)

Recommendation 35 We suggest the measurement of dabigatran plasma levels in patients treated or suspected of being treated with dabigatran. (Grade 2C). If measurement is not possible or available, we suggest thrombin time and APTT to allow a qualitative estimation of the presence of dabigatran. (Grade 2C) If bleeding is life-threatening, we recommend treatment with idarucizumab (5 g intravenously) (Grade 1B), or, if unavailable, we suggest treatment with high-dose (25–50 U/kg) PCC/aPCC, in both cases combined with TXA 15 mg/kg (or 1 g) intravenously. (Grade 2C)

Гемостатическая реанимация

Recommendation 26

We recommend that resuscitation measures be continued using a goal directed strategy guided by standard laboratory coagulation values and/or viscoelastic tests (Grade 1C)

Rossaint et al. *Critical Care* (2016) 20:100
DOI 10.1186/s13054-016-1265-x

Critical Care

RESEARCH

Open Access

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition



Rolf Rossaint¹, Bertil Bouillon², Vladimir Cerny^{3,4,5,6}, Timothy J. Coats⁷, Jacques Duranteau⁸, Enrique Fernández-Mondéjar⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Beverley J. Hunt¹¹, Radko Komadina¹², Giuseppe Nardi¹³, Edmund A. M. Neugebauer¹⁴, Yves Ozier¹⁵, Louis Riddez¹⁶, Arthur Schultz¹⁷, Jean-Louis Vincent¹⁸ and Donat R. Spahn^{19*}

Damage control resuscitation

Борьба с гипотермией:

Температура инфузионных сред – «теплые» растворы (до 40 – 42°C)

Температура окружающей среды – активное согревание

Борьба с ацидозом – борьба с гипоперфузией

Использование соды только при $\text{pH} < 7,1$

Коррекция гипокальциемии

Поддержание уровня не ниже 0,9 ммоль/л

r FVIIa

- показанием к применению является профилактика кровотечения при инвазивных вмешательствах (терапия такового) у пациентов с гемофилией А и В, приобретенной гемофилией, тромбастении Гланцманна и врожденной недостаточности VII фактора;
- показания *off-label* – у пациентов с исходно нормальной свёртываемостью крови при кровотечениях, связанных с травмой (особенно закрытой, тупой), операцией (для остановки, но не профилактики кровотечений) в общей и военно-полевой хирургии, хирургии печени и поджелудочной железы, урологии, онкологии, трансплантологии, сердечно-сосудистой хирургии;
- кроме того, rFVIIa успешно применялся при желудочно-кишечных кровотечениях, кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода при циррозе печени, геморрагических инсультах, кровотечениях различной локализации при онкогематологических заболеваниях и тромбоцитопениях, профузных маточных кровотечениях, в том числе осложнённых ДВС-синдромом.

Основное показание к применению r FVIIa при травматическом кровотечении

Rossaint et al. *Critical Care* (2016) 20:100
DOI 10.1186/s13054-016-1265-x

Critical Care

RESEARCH

Open Access

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition

Rolf Rossaint¹, Bertil Bouillon², Vladimir Cerny^{3,4,5,6}, Timothy J. Coats⁷, Jacques Duranteau⁸, Enrique Fernández-Mondéjar⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Beverley J. Hunt¹¹, Radko Komadina¹², Giuseppe Nardi¹³, Edmund A. M. Neugebauer¹⁴, Yves Ozier¹⁵, Louis Riddez¹⁶, Arthur Schultz¹⁷, Jean-Louis Vincent¹⁸ and Donat R. Spahn^{19*}

Recombinant activated coagulation factor VII

Recommendation 36

We suggest that the off-label use of rFVIIa be considered only if major bleeding and traumatic coagulopathy persist despite all other attempts to control bleeding and best-practice use of conventional haemostatic measures. (Grade 2C)

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition

Rossaint
et al. *Critical Care*
(2016) 20:100
DOI 10.1186/s13054-016-1265-x

r FVIIa

Первое упоминание о применении при
травматическом кровотечении — опыт применения при
огнестрельном ранении нижней поллой вены (1999 г.)

Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U: Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. Lancet 1999, 354: 1879. 10.1016/S0140-6736(99)05155-7

r FVIIa

Appendix Table 6. Mortality, Thromboembolic Events, and ARDS in Comparative Studies of rFVIIa Use in Body Trauma

Study, Year (Reference)	Study Design and rFVIIa Use	Exact or Mean (Range) rFVIIa Dose, mg/kg	Sample Size, n		Mean Age (SD) [IQR], y		30-d Mortality Rate			Thromboembolic Event Rate			ARDS Rate		
			rFVIIa Group	Usual Care Group	rFVIIa Group	Usual Care Group	rFVIIa Group	Usual Care Group	P Value*	rFVIIa Group	Usual Care Group	P Value*	rFVIIa Group	Usual Care Group	P Value*
Hauser et al, 2010 (37) (blunt)	RCT, treatment	400	218	242	39.2 (14.3)	39.9 (14.2)	0.110	0.107	0.93	0.200†	0.140†	0.381	0.036	0.072	0.08
Boffard et al, 2005 (36) (blunt)	RCT, treatment	400	69	74	33 (13)	35 (13)	0.246	0.297	0.58	0.029	0.041	NR	0.043	0.162	0.03
Hauser et al, 2010 (37) (penetrating)	RCT, treatment	400	44	38	33.8 (11.9)	29.4 (10.3)	0.182	0.132	0.40	0.043†	0.100†	0.411	0	0.075	0.10
Boffard et al, 2005 (36) (penetrating)	RCT, treatment	400	70	64	29 (10)	32 (10)	0.243	0.281	0.69	0.057	0.047	NR	0.057	0.078	0.74
Rizoli et al, 2006 (49)	Retrospective comparative, treatment	NR	38	204	36.8 (CI, 30.6–43.1)	41.1 (CI, 38.1–44.1)	†	†	CI, 0.8–7.6†	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Nascimento et al, 2008 (109)§	–	–	72	256	–	–	–	–	–	0.097	0.063	0.31	–	–	–
Wade et al, 2010 (51)¶	Retrospective comparative, treatment	NR	266	266	24¶ (21–29)	24¶ (21–28)	0.199	0.143	0.08	†	†	†	†	†	†
Spinella et al, 2008 (110)¶	Retrospective comparative, treatment	120	49	75	NR	NR	†	†	†	0.041	0	0.15	0.020	0.040	1.0
Fox et al, 2009 (50)	Retrospective comparative, treatment	(90–120)	41	12	28 (9)	24 (10)	0.073**	0**	1	0.122	0.083	1	NR	NR	NR
Dutton et al, 2004 (60)††	Retrospective comparative, treatment	50, 100	81	32–449††	41 (21)	NR	0.580	0.438	NR, 0.60††	0	NR	NR	NR	NR	NR
Harrison et al, 2005 (61)††	Retrospective comparative, treatment	60	29	72	41 (21)	42 (22)	0.414**	0.403§§	NR	0.069[	0.197]	0.2	NR	NR	NR
Woodruff et al, 2010 (62)††	Retrospective comparative, treatment	§§	22	22	24	NR	0.318	0.318	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR

ARDS = acute respiratory distress syndrome; IQR = interquartile range; NR = not reported; RCT = randomized, controlled trial; rFVIIa = recombinant factor VIIa.

* P values presented are those reported by the individual studies.

† Thromboembolic event rates were calculated by dividing the number of thromboembolic events by the sample size, not the number of patients who had thromboembolic events. Therefore, the rates reported here may differ slightly from those reported in each study. The tests of statistical significance presented are those reported by the individual studies and are not based on the thromboembolic event rates reported in this table.

‡ This study generated odds ratios for survival by using a multivariate model, which included independent predictors of in-hospital survival (baseline pH, platelet count, age, head injury, and transfusion during the resuscitation period) as covariates. Before modeling, the unadjusted in-hospital mortality rates were 0.500 in the rFVIIa group and 0.485 in the usual care group. In the multivariate models, rFVIIa was shown to have no significant effect on in-hospital survival (odds ratio, 2.5 [95% CI, 0.8–7.6]) but to improve 24-h survival (odds ratio, 3.4 [CI, 1.2–9.8]).

§ Nascimento et al (109) is an extension of Rizoli et al (49) but with more patients. It also reports data on thromboembolic events not reported in the original publication.

¶ Wade et al (51) is an extension of Spinella et al (110) using patient data from the U.S. Joint Theater Trauma Registry but only reports on total mortality (not thromboembolic event or ARDS rates) for the propensity-matched group of patients ($n = 266$), so that the earlier data from Spinella et al (110) are used for the thromboembolic event and ARDS rates.

¶ Median.

** 24-h mortality.

†† Studies did not meet inclusion criteria for detailed review in the comparative effectiveness analyses owing to poor quality but were included in the qualitative sensitivity analyses described in the Effectiveness Review Outcomes section and the Evaluation of Harms section.

‡‡ Dutton et al (60) has several control groups. The range of sample sizes is presented. For purposes of outcome data, rates for the most narrow sample ($n = 32$) and most broad sample ($n = 449$) are given, respectively.

§§ 28-d mortality.

¶¶ Venous thromboembolic events only.

¶¶¶ The description from Woodruff et al (62) of mean rFVIIa dose may inaccurate because it reports the dose to be 9.6 mg/kg and not mcg/kg, which would be more than 1 magnitude larger than the doses reported in the body trauma RCTs or any other report of off-label rFVIIa use.

Appendix Table 7. Indirect Outcomes in Comparative Studies of rFVIIa Use in Body Trauma

Study, Year (Reference)	Study Design and rFVIIa Use	Exact or Mean (Range) rFVIIa Dose, mcg/kg	Sample Size, n*		Mean Age (SD) [IQR], y		24-h RBC Transfusion (SD) [IQR], units		
			rFVIIa Group	Usual Care Group	rFVIIa Group	Usual Care Group	rFVIIa Group	Usual Care Group	P Value†
Hauser et al, 2010 (37) (blunt)	RCT, treatment	400	218	242	39.2 (14.3)	39.9 (14.2)	6.9 (10.4)	8.1 (10.9)	0.04
Boffard et al, 2005 (36) (blunt)	RCT, treatment	400	69	74	33 (13)	35 (13)	†	†	0.07†
Hauser et al, 2010 (37) (penetrating)	RCT, treatment	400	44	38	33.8 (11.9)	29.4 (10.3)	4.5 (7.3)	6.2 (6.5)	0.11
Boffard et al, 2005 (36) (penetrating)	RCT, treatment	400	57	52	29 (10)	32 (10)	†	†	0.24†
Rizoli et al, 2006 (49)	Retrospective comparative, treatment	NR	38	204	36.8 [CI, 30.6–43.1]	41.1 [CI, 38.1–44.1]	§	§	§
Wade et al, 2010 (51)¶	Retrospective comparative, treatment	NR	266	266	24‡ [21–29]	24‡ [21–28]	¶	¶	¶
Spinella et al, 2008 (110)	Retrospective comparative, treatment	120	49	75	NR	NR	16‡ [13–27]	14‡ [11–19]	0.02
Fox et al, 2009 (60)	Retrospective comparative, treatment	(90–120)	41	12	28 (9)	24 (10)	NR	NR	NR
Dutton et al, 2004 (60)**	Retrospective comparative, treatment	50, 100	81	32–449††	41 (21)	NR	††	NR	NR
Harrison et al, 2005 (61)**	Retrospective comparative, treatment	60	29	72	41 (21)	42 (22)	18.3‡‡ (7.5)	22‡‡ (9.7)	0.04
Woodruff et al, 2010 (62)**	Retrospective comparative, treatment	§§	22	22	24	NR	NR	NR	NR

IQR = interquartile range; NR = not reported; RBC = red blood cell; RCT = randomized, controlled trial; rFVIIa = recombinant factor VIIa.

* The sample size for RBC transfusions is smaller in Boffard et al (36) because patients who died within the 48-h observation period for RBC transfusions were excluded.

† P values presented are those reported by the individual studies.

‡ 48-h RBC transfusions for all patients (including those who died before 48 h) are reported as median and ranges but estimated reduction in transfusion requirement with rFVIIa use as units of RBC (90% CI) are also given: for blunt trauma, 2.0 (CI, 0.0–4.6), and penetrating trauma, 0.2 (CI, –0.9 to 2.4).

§ This study used multivariate modeling to generate odd ratios for survival in the rFVIIa group vs. the control group. The model adjusted for independent predictors of in-hospital survival, which included transfusion during the resuscitation period. Without adjustment for differences in important baseline covariates, RBC transfusions during the first 24 h were 24.9 units (95% CI, 21.5–28.3) in the rFVIIa group and 14.9 units (CI, 14.0–15.8) in the usual care group; $P < 0.001$.

¶ Median.

¶¶ Wade et al (51) is an extension of Spinella et al (110) using patient data from the U.S. Joint Theater Trauma Registry but only reports on total mortality (not thromboembolic event or acute respiratory distress syndrome rates) for the propensity-matched group of patients ($n = 266$), so that the earlier data from Spinella et al (110) are used for the thromboembolic event and acute respiratory distress syndrome rates.

** Studies did not meet inclusion criteria for detailed review in the comparative effectiveness analyses owing to poor quality but were included in the qualitative sensitivity analyses described in the Effectiveness Review Outcomes section and the Evaluation of Harms section.

†† Dutton et al (60) has multiple control groups. The range of sample sizes is presented. 24-h transfusion results are only given only for patients who received rFVIIa divided into 2 groups: responders who received 4.5 units (SD, 8.0) and nonresponders who received 22.6 units (SD, 14.7).

‡‡ 72-h RBC transfusions.

§§ The description from Woodruff et al (62) of mean rFVIIa dose may inaccurate because it reports the dose to be 9.6 mg/kg and not mcg/kg, which would be more than 1 magnitude larger than the doses reported in the body trauma RCTs or any other report of off-label rFVIIa use.

r FVIIa

- ✓ Не улучшает исход при тяжелой травме
- ✓ Уменьшает количество трансфузий
- ✓ Не увеличивает количество венозных тромбозов
- ✓ Уменьшает развитие ОРДС
- ✓ Неэффективен при ацидозе и рефрактерном шоке



Цель исследования Оценить эффективность применения г FVIIa в лечении коагулопатии на фоне острой массивной кровопотери при политравме

Материалы

44 пациента с тяжелой сочетанной травмой без тяжелой травмы головы с наличием острой массивной кровопотери при поступлении ($> 40\%$ ОЦК)

- Группа 1 «контрольная» – 23 пострадавших, у которых применялась стандартная тактика массивной трансфузии препаратами крови
 - Группа 2 «основная» – 21 пострадавших, терапию которых дополняли введением г FVIIa
- Группы сравнимы по тяжести травмы, состояния, объему кровопотери

Условия применения препарата (препарат не вводился)

Сохраняющаяся гипотермия (центральная температура тела $< 35,0$) и ацидоз ($pH < 7,2$)

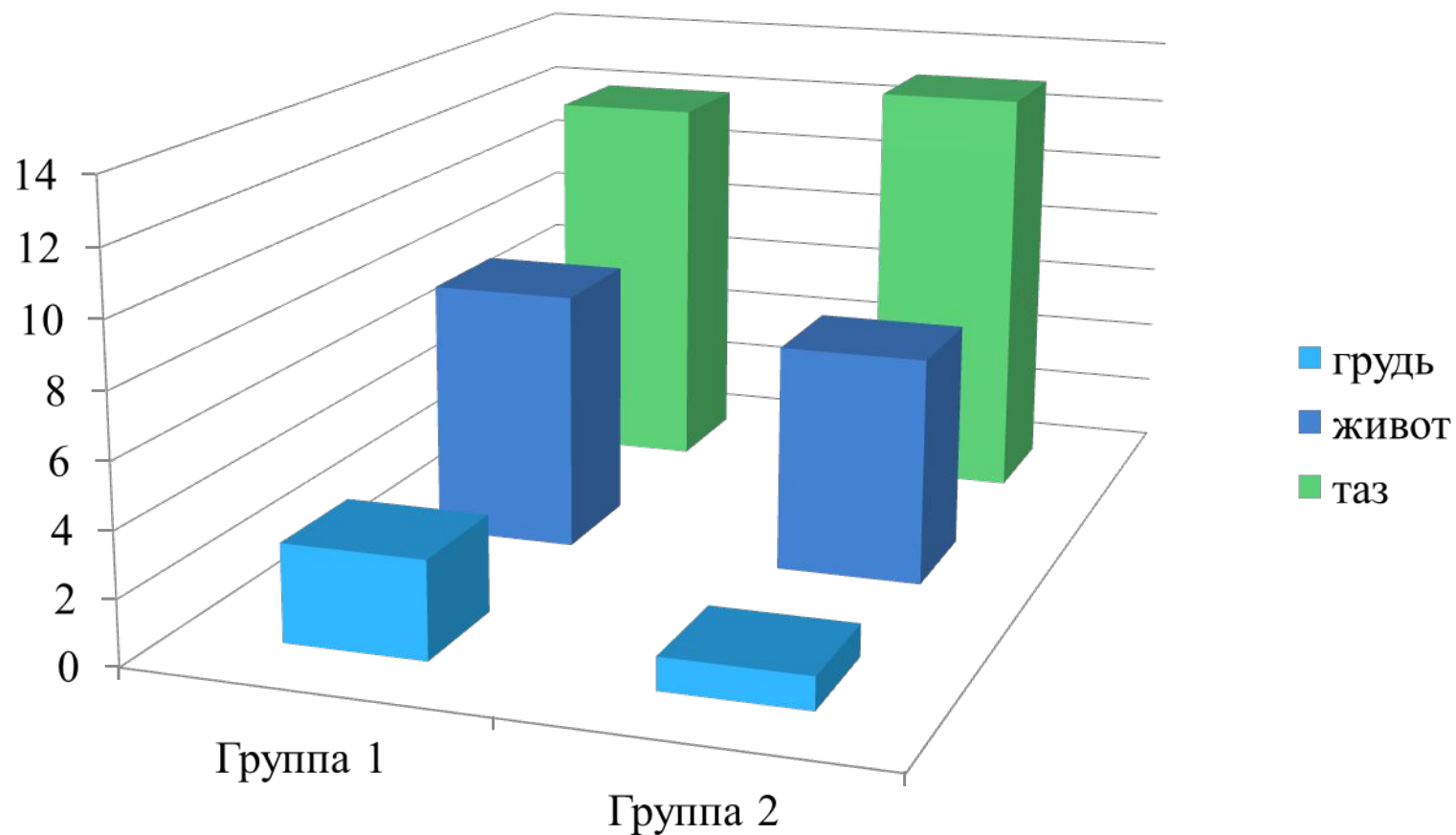
Рефрактерный шок

Гипофибриногенемия ($1,5$ г/л)

Гипокальциемия ($< 0,9$ ммоль/л)

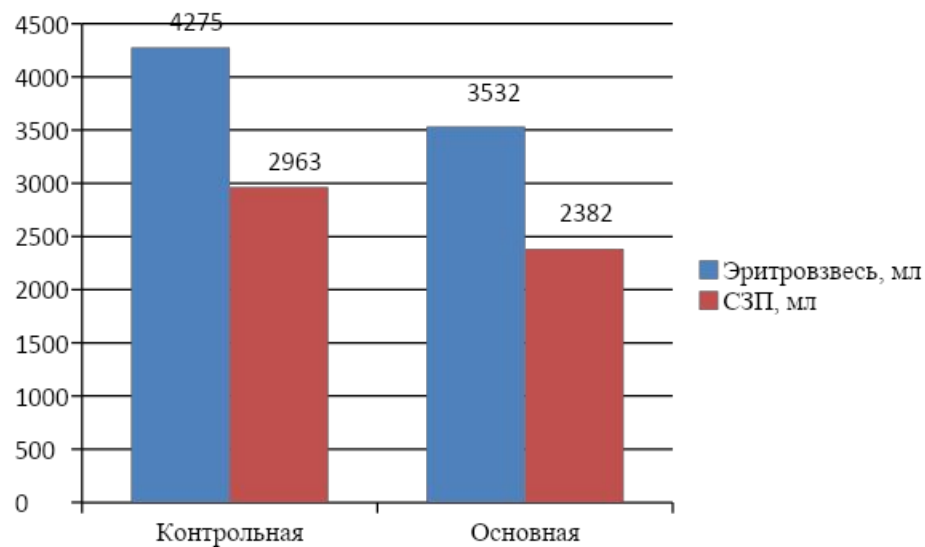
Введение Коагила - 100 мг/кг массы тела каждые 2 ч трижды

Ведущее повреждение

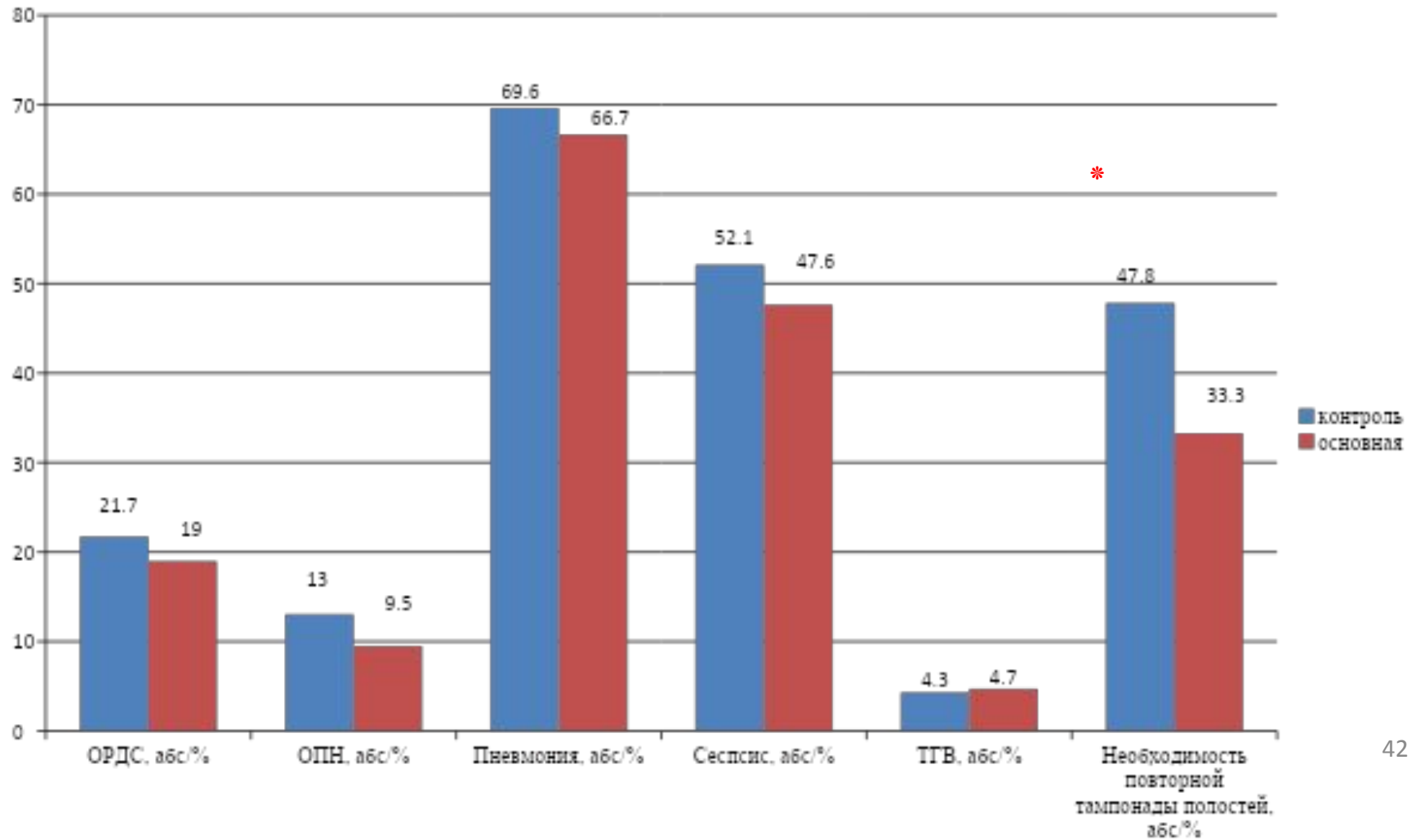


Объём вводимых препаратов крови в первые 72 часа ($M \pm m$)

(* - $p < 0,05$)



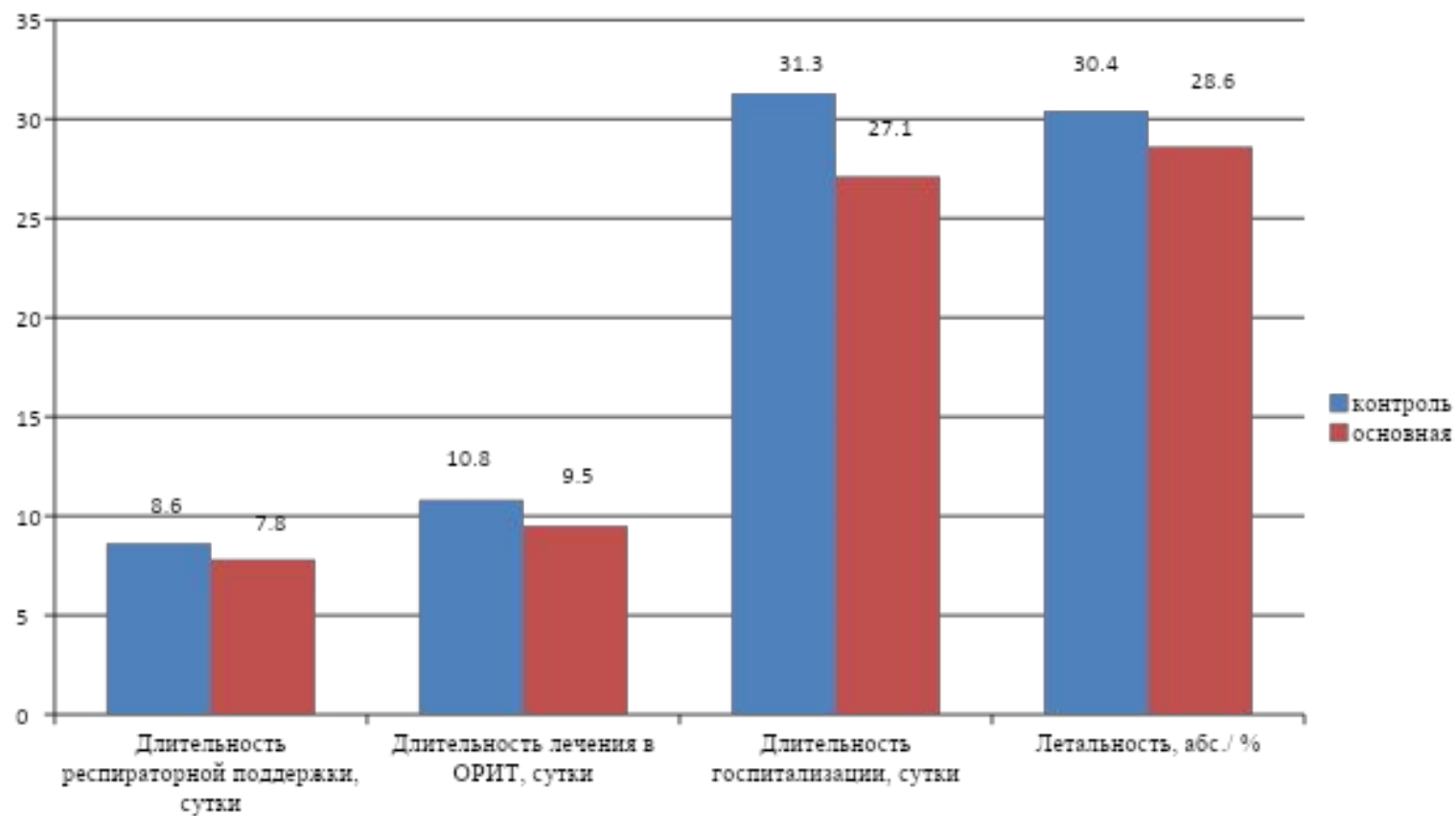
Осложнения травматической болезни



42

* $p < 0.05$

Результаты лечения



Результаты

- ✓ Применение в остром периоде травматической болезни rFVIIa снизило объем трансфузии препаратов крови в течение первых 72 часов
- ✓ На фоне применения r FVIIa снизилась необходимость повторной тампонады полостей
- ✓ Отметилась тенденция к снижению количества осложнений, летальности и длительности лечения пациентов

Пациент Б., муж., 25 лет

Механизм – ДТП, мотоциклист, лобовое столкновение, скорость более 160 км/ч

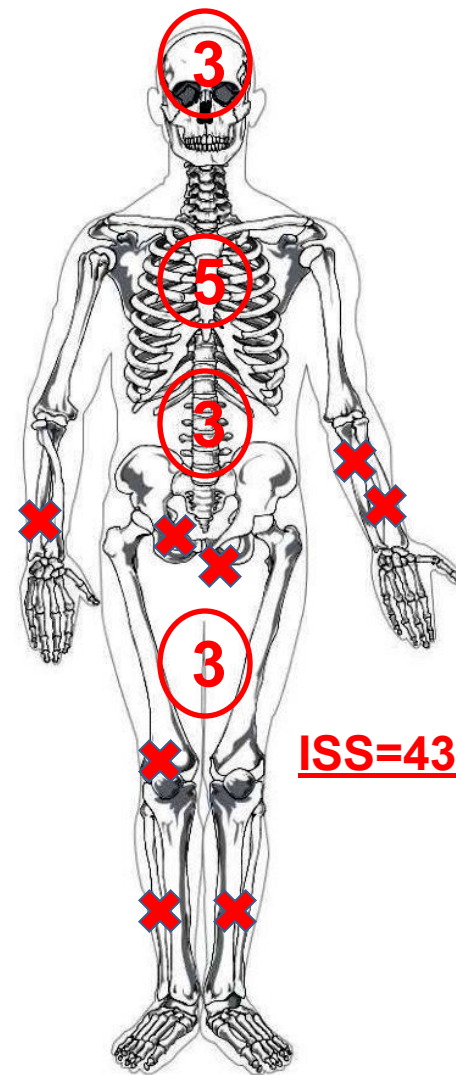
На месте травмы – без сознания, гемодинамика пограничная (АД 90/60 мм рт.ст., ЧСС 100 в мин), ЧДД 30 в мин, SpO2 90%

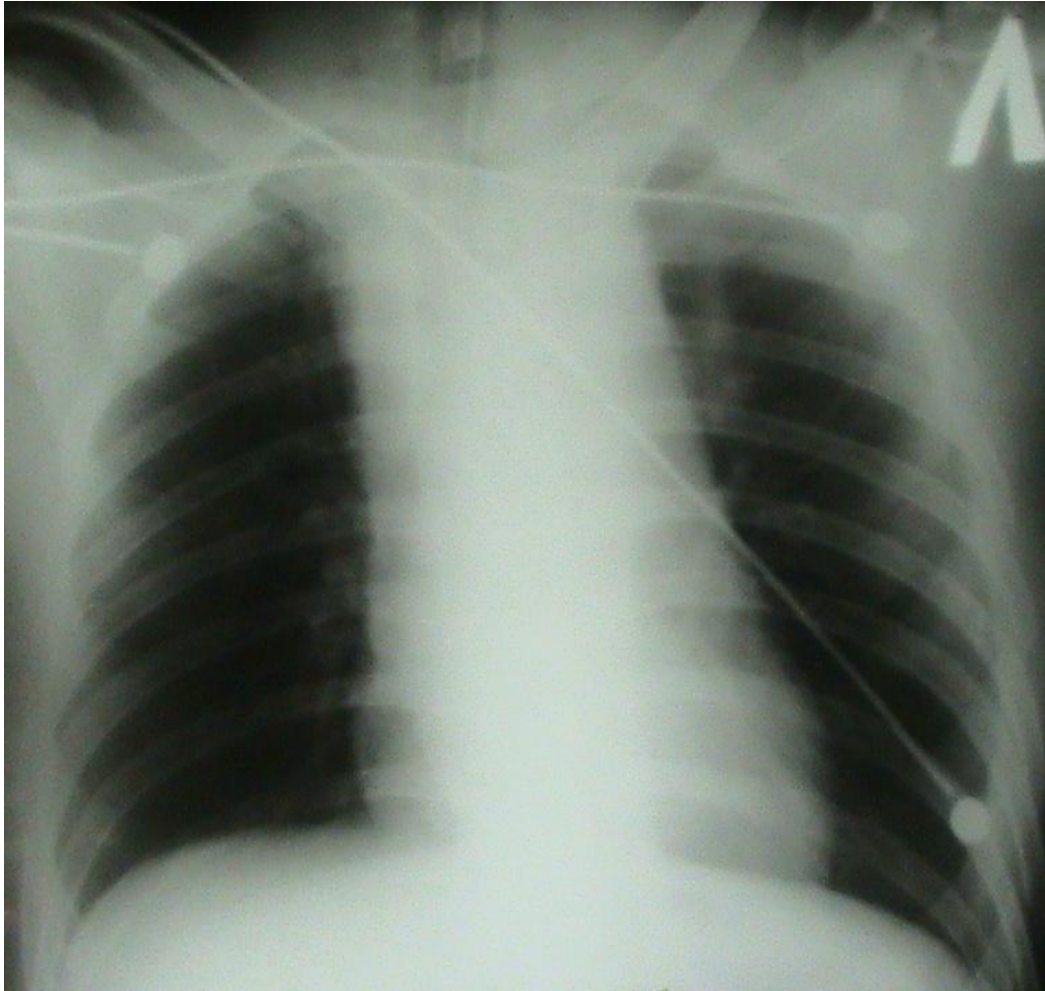


При поступлении - SpO2 98%, АД 130/90 мм рт.ст., ЧСС 120 в мин, Нв 89 г/л, ВЕ -5 ммоль/л, t тела 35,6°C, ПТ 32%, фибриноген 0,95 г/л

Повреждения

Region	Injury description	AIS
Head&Neck	Cerebral contusion	<u>3</u>
	Cutaneous laceration	
Chest	Aortic arch injury	<u>5</u>
Abdomen	Small bowel laceration >50%of circumference	<u>3</u>
Pelvis	Open unstable fracture (Tile B)	<u>3</u>
	Partial disruption of urethra	2
Extremity	Open Gustilo type 2 L.radial fx	2
	Closed R.ulnar fx	1
	Closed R.knee dislocation	2
	Open Gustilo type 3A R.tibial fx	<u>3</u>
	Open Gustilo type 2 L.tibial fx	<u>3</u>
External	Avulsion <50% of the scrotum	2
	Total destruction of the left testis	2
	Cutaneous laceration of penis	1



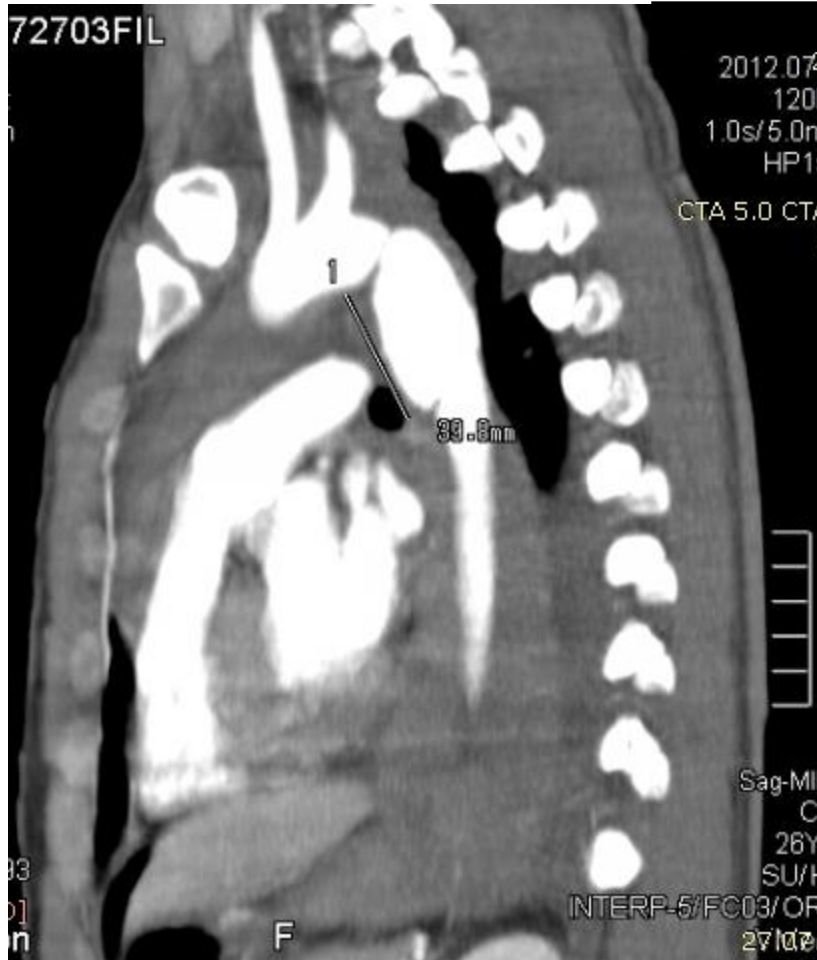


Первичное вмешательство (3 ч)

1. Кавакатетер
2. АВФ таз
3. АВФ прав. бедро, голень
4. АВФ лев.голень
5. АВФ лев.луч.кости, фасциотомия
6. Гипс.иммобилиз. прав.в/конечности
7. Лев.орхэктомия



КТ-ангиография



Тяжелая тупая
травма аорты IIIa
степени
(классификация
Пресли)

Показания к
оперативному или
эндоваскулярному
вмешательству



Интенсивная терапия (первая операция 3ч + послеоперационный период 6ч)

Допустимая гипотензия (АДсис. 80 – 100 мм рт.ст.)

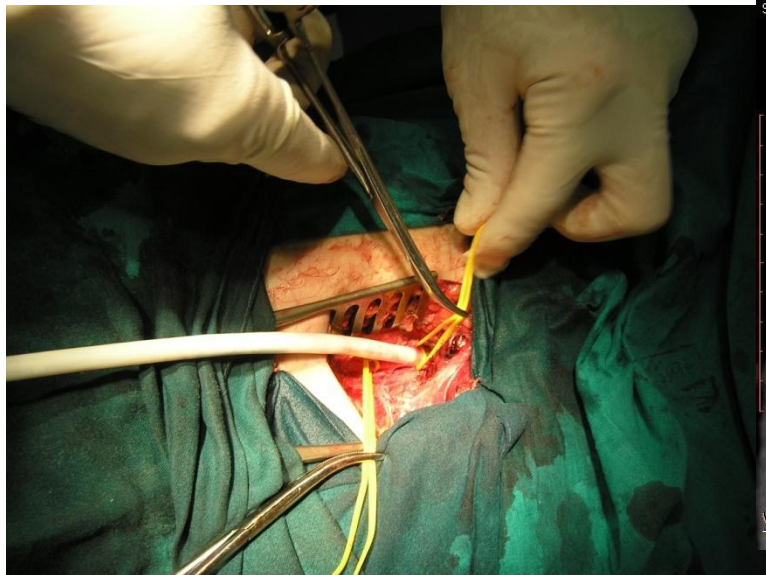
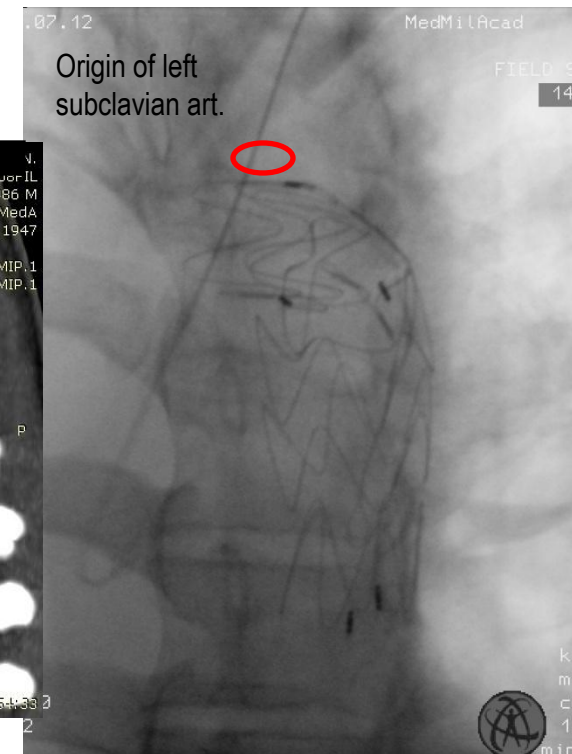
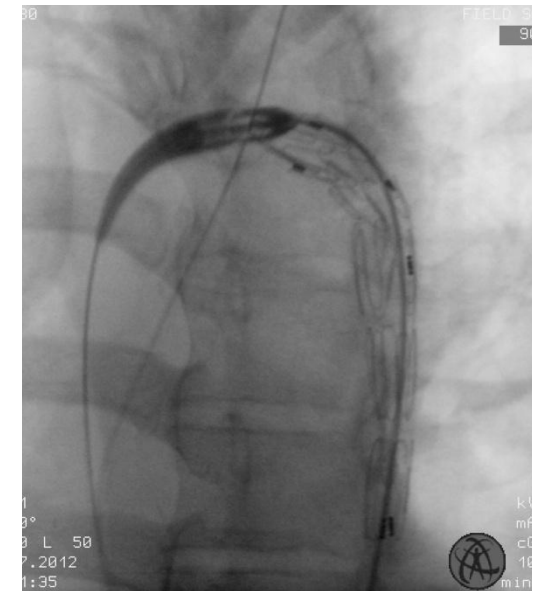
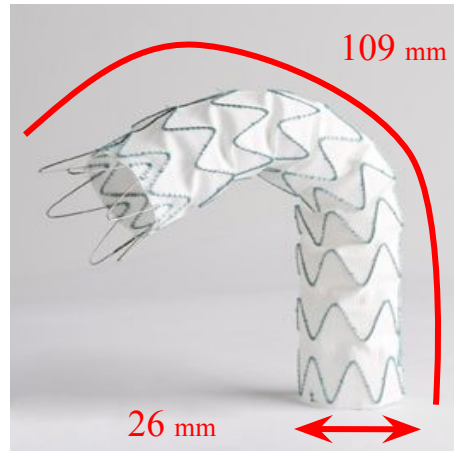
Массивная гемотрансфузия (8 доз эритроцитарной взвеси, 10 доз СЗП)

Инфузионная терапия (4 л изотонического сбалансированного
раствора кристаллоидов, 1 л ГЭК)

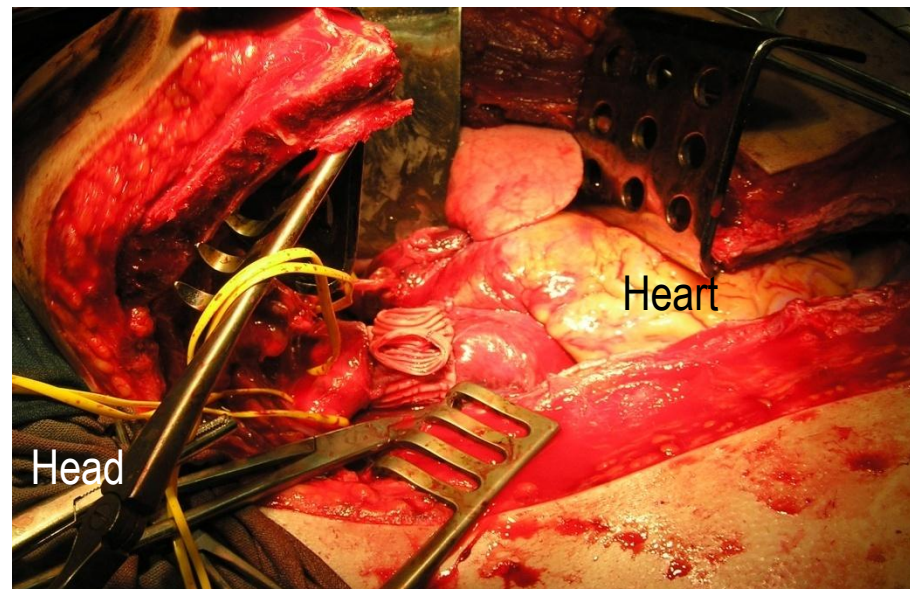
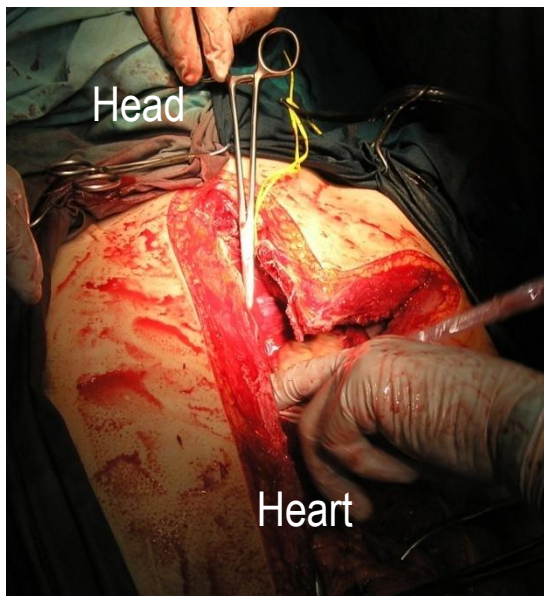
Транексамовая кислота – 2г

Диурез 500 мл

Relay™ Thoracic Stent Graft (Bolton Med. Esp., Spain)



Вторичное вмешательство (4 ч)



1. Срединная стернолапаротомия, перикардиотомия (150 мл)
2. Дополнительная лев. передне-боковая торакотомия во 2 м/р
3. Мобилизация дуги аорты, наложение манжет из дубликатуры сосудистого протеза «Север» вокруг трех сегментов дуги аорты
4. Шов тонкой кишки
5. Артериальный катетер в бедр. артерию

Интенсивная терапия (вторая операция 3ч + 3ч)

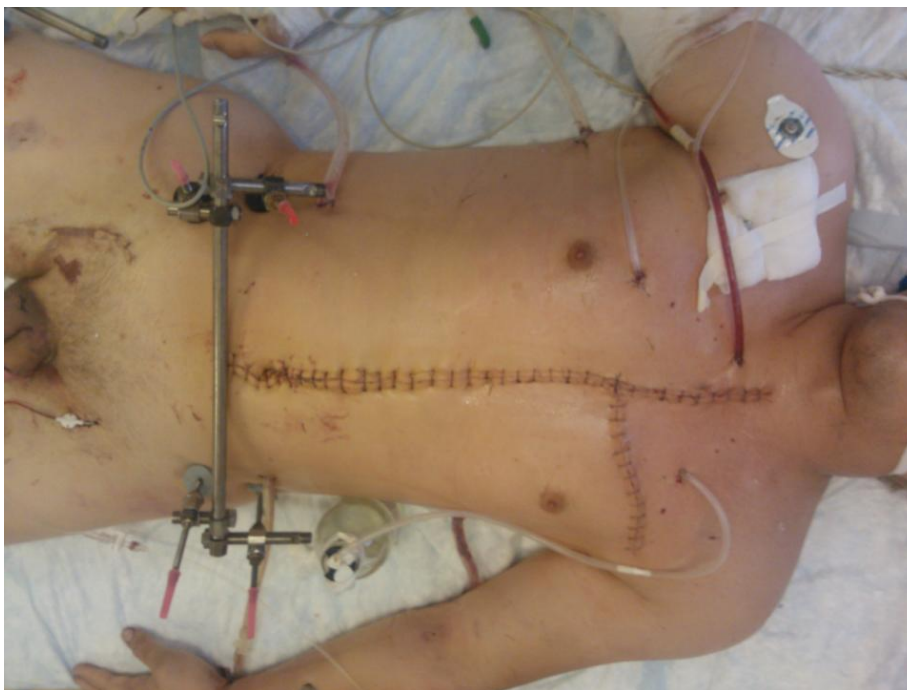
Симпатомиметическая терапия (норадреналин до 2 мкг/кг/мин)

Массивная гемотрансфузия (6 доз эритроувзеси, 8 доз СЗП)

Реинфузия крови (1250,0)

Коагил 7,2 мг (100 мг/кг)

Инфузионная терапия (2,5 л изотонического
сбалансированного раствора кристаллоидов)



Всего за первые сутки

- Динамика поступления по плевральным дренажам - 200 мл/ч геморрагического отделяемого в первые часы после операции, с регрессом до 100 мл/ч серозногеморрагического отделяемого со вторых суток и удаление плевральных дренажей на 4-е сутки



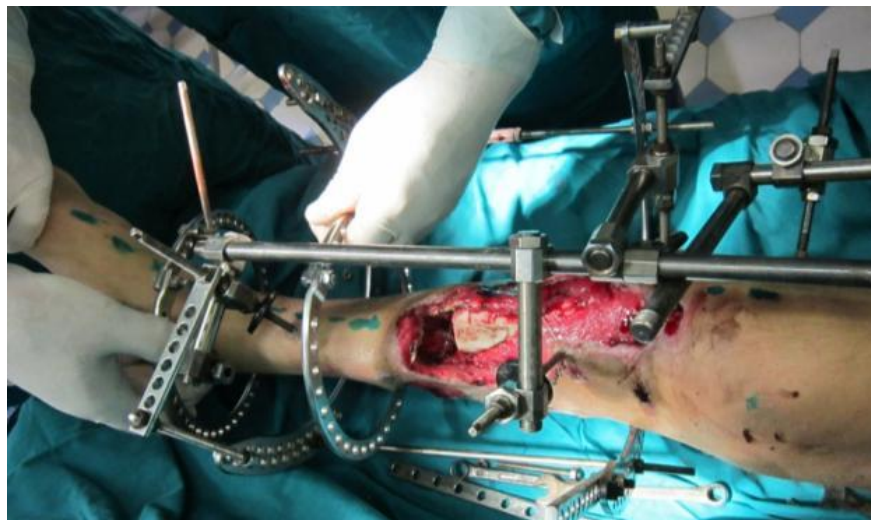
- Нб 88 г/л, Plt 52×10^9 /л, BE -2,4 ммоль/л, t тела 36,0°C, ПТ 47%, фибриноген 3,4 г/л
- Следующая трансфузия эритроэвзеси – на 5-е сутки

Всего за первые сутки

- Эритровзвесь 22 дозы
- СЗП 23 дозы
- Реинфузия 1250,0
- Коагил 7,2 мг (100 мг/кг) × 3
- Инфузионная терапия – 12,8 л
- Диурез 2300,0

Послеоперационный период

- Раневая инфекция
- Пневмония
- Перитонит



ВХО,
Илизаровская техника,
Свободная кожная пластика,
ИМ остеосинтез + АБ спейсеры

С Е П С И С

5 релапаротомий,
VAC-дренирование,
Дренирование внутритазовых
абсцессов,
Остеосинтез костей таза

Симпатомиметическая поддержка – 5 суток

Респираторная поддержка - 33 суток

ОРИТ 37 - суток

Результат

Выписка – 109 суток

- Заживление ран
- Удовлетворительный функциональный результат
- Ограничение активных движений





Использование г FVIIa в клинике военно-полевой хирургии

- Вертебрология
- Реконструктивные операции после переломов таза
- Оперативные вмешательства при остеомиелите после огнестрельных переломов крупных трубчатых костей
- Желудочно-кишечные кровотечения

Спасибо за внимание!

