

МЕДИЧНІ НАУКИ

UDC 616-005

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.42078

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МАСИВНІ КРОВОТЕЧІ

© Збігнєв Рибіцкий

A massive hemorrhage is the main cause of death in injuries caused by war activities, terrorism, and transportation accidents. The total loss of blood during 24 hours is considered to be massive hemorrhage.

The first hours of hemorrhage are connected with a decline of coagulation potential and with development of coagulopathy, which when combined with a drop of body temperature and a developing metabolic acidosis constitutes a very serious life's threat.

Therefore, the current approach to the treatment of massive hemorrhage is based on the avoidance of an excessive transfusion of blood substitute fluids, because this leads to a dilution of components of coagulation, and instead focused on as early as possible an application of full blood or products from blood particularly those that increase a coagulation potential. Most often it is a FFP (fresh frozen plasma), or PCC (prothrombin complex concentrate)

A special attention is paid to fibrinogen supplementation (usually 2,5–5,0 g/adult and 1–2 g/child is needed), so that its level in serum exceeds 150 mg/dl. The source of fibrinogen other than FFP are cryoprecipitate (0,4 g / 100 ml) and fibrinogen concentrate (Haemocomplletan®).

Thromboelastography is recommended for a lab diagnosis of massive hemorrhage.

The basic rule of the initial treatment that determines victim's future outcome is the damage control resuscitation, that is, performing only those procedures that are absolutely necessary to save life.

With regard to hemorrhage here they are:

- 1. Stop loss of blood with nonsurgical or surgical methods depending on their availability.*
- 2. Blood transfusion (particularly fresh or fresh / warm) or blood products with special attention given to fibrinogen supplementation.*
- 3. While transfusing blood products are performing has to keep a ratio erythrocytes/thrombocytes/FFP 1:1:1. The level of hemoglobin must be a minimum 7 g/dl, fibrinogen 150 mg/dl and thrombocytes 100 000/ml*
- 4. Prevent dropping body's temperature.*
- 5. Restrict transfusion of fluids such as crystalloids and particularly artificial colloids to a bare minimum. No more than 700 ml in case that hemostasis was not performed.*
- 6. Supplemented calcium so that its ionized level does not drop below 0.9 mmol/l.*
- 7. Stabilize broken bones, because it decreases secondary blood loss.*
- 8. Prophylactically prescribe a wide spectrum antibiotic*
- 9. Transport a victim patient to higher level hospital.*

Keywords: *coagulopathy, hemorrhage, war activities, terrorism, fibrinogen supplementation, thromboelastography*

1. Вступ

Масивна крововтрата пов'язана з військовими діями, терористичними актами, дорожньо-транспортними пригодами чи іншими нещасними випадками, що стаються в повсякденному житті є однією з основних причин смерті. Скорочення часу від моменту травми до надання кваліфікованої допомоги в госпіталі досягається транспортуванням хворого вертольотом та наданням медичної допомоги згідно прийнятих стандартів.

Пріоритетною є зупинка кровотечі згідно стандартів військової охорони здоров'я по алгоритму

American College of Surgery ABCD - *airway, breathing, circulation, disability (прохідність дихальних шляхів, дихання, кровообіг, функція головного мозку)*, де пункт С змінено на **Cbf – control bleeding first (першочерговість зупинки кровотечі)**.

Критичним терміном при масивній кровотечі вважаються перші 3 години. Тому в цей період допомога має бути максимально інтенсивною. Масивна кровотеча є не тільки при пошкодженні великих судин чи переломі кісток, але і при обширних ранах, де гемостаз є затрудненим.



Рис. 1. Внутрішнє обладнання санітарного вертольота

Об’єм втраченої крові корелюється з часом кровотечі. **Масивною кровотечею вважається втрата:**

- одного об’єму крові протягом 24 годин (66 мл/кг) або
- 50 % протягом 3 годин або
- 12–15 мл/кг протягом години або
- 1,5 мл/кг щохвилини за 20 хвилин.

Можна також орієнтуватись за рівнем очікуваного систолічного артеріального тиску в залежності від типу травми. При проникаючих пораненнях – це 60–70 мм рт. ст., травмах тупим предметом без ЧМТ – 80–90 мм рт. ст., а в поєднанні з ЧМТ – 100–110 мм рт.ст.

При оцінці ризику, пов’язаного з кровотечею, можна використовувати шкалу *Trauma Severity Score* (TBSS). Її чутливість складає 97 %, а специфічність – 96 %.

Пацієнти, яким необхідна була масивна трансфузія мали більше 24,2 балів по шкалі TBSS в порівнянні з 6,2 балами, де не проводилась масивна інфузія. 15 балів є пороговим значенням, вище якого різко зростає ризик необхідності переливання крові та достатньої інфузії [1].

Вважається, що рівень гемоглобіну та гематокриту, де є повна компенсація при умові збільшення серцевого викиду і підвищення газообміну – не менше 60 г/л і відповідно більше 20 %.

Часткова компенсація – при рівні гемоглобіну 40–60 г/л і гематокриті 15–20 %.

Таблиця 1

Шкала *Traumatic Bleeding Severity Score*

| Фактор | Бали |
|---|-------------------------|
| 1. Вік | |
| ≥ 60 років | 6 |
| ≤ 59 років | 0 |
| 2. Систолічний артеріальний тиск | |
| ≥ 110 мм рт.ст. | 0 |
| 100–110 мм рт.ст. | 4 |
| 90–100 мм рт.ст. | 8 |
| < 90 мм рт.ст. | 12 |
| 3. Пошкодження ділянок при обстеженні FAST | |
| середостіння ліва частина грудної клітки права частина грудної клітки область печінки область селезінки ділянка тазу | 3 бали за кожен ділянку |
| 4. Переломи тазу – тип і ступінь тяжкості | |
| | 3, 6 або 9 |
| 5. Рівень лактату | |
| < 2,5 ммоль/л | 0 |
| 2,5–5 ммоль/л | 4 |
| 5–7,5 ммоль/л | 8 |
| ≥ 7,5 ммоль/л | 12 |
| Кількість балів в шкалі TBSS – це сума всіх 5 факторів Максимальна сума 57 балів | |

Зворотня декомпенсація спостерігається при гемоглобіні 30–40 г/л і гематокриті 10–15 %, а незворо-

тня, що згодом призводить до смерті, при рівнях 30 г/л і менше 10 %. Зупинка серця відбувається при зниженні гемоглобіну до 15–20 г/л, а гематокриту до 5–15 %.

Основним захисним механізмом, що певний час запобігає тканинній гіпоксії, є екстракція кисню в тканинах, що проявляється збільшенням артеріо-венозної різниці при насиченні киснем.

2. Патологія геморагічного шоку

Мікрокровообіг в клінічному значенні – це область, де проходить обмін газів і метаболітів.

Діаметр судин, де він відбувається, не перевищує 300 мікронів. Тоді в крові від плазми можуть відділятися морфологічні елементи з подальшою зміною їх властивостей. Багато факторів впливає на в'язкість крові, причому вона зостається рідкою при гематокриті 100 %, а при рівні 65 % її елементи можуть осідати. В'язкість крові знижується із зменшенням діаметру судин до моменту, коли капіляри досягають розміру клітин крові. Тоді вона стрімко збільшується з одночасним підвищенням опору кровоплину. Тромбоцити і лейкоцити мають нижчу еластичність від еритроцитів. Для оптимального кровоплину гематокрит має коливатися в межах 30–35 %; а максимальний рівень, вище якого значно підвищується опір, – це 45 %.

Анатомічно мікрокровообіг складається з артеріол, з яких відходять метаартеріоли. Метаартеріоли розгалужуються в прекапіляри, капіляри, посткапіляри, які поєднуються із збірною венулою. Мікрокровообіг не відбувається в безпосередньому поєднанні артерій з венами, тобто в каналах простого кровоплину (анастомозах). В цих судинах є низький тиск і вони відіграють суттєву роль при гіповолемії, коли ними протікає кров при т.зв. централізації кровотоку.

В нормальних умовах, в спокої, кров протікає через метаартеріоли, і тільки 5–7 % їх є в активному стані. Ці 5–7 % відкриваються 6–12 раз на хвилину в іншій частині мікрокровообігу. У випадку збільшення споживання енергії зростає кількість відкриття капілярів. **Загальна поверхня капілярів сягає 620 м², а довжина – 100 000 км.** Кровоплин в капілярах досягається завдяки різниці гідростатичного тиску між артеріальною та венозною частиною, що складає 10 мм рт.ст. Швидкість потоку є дуже повільною – 1 мм/с, а завдяки своїй еластичності еритроцити можуть проходити найдрібнішими судинами діаметром 1–2 мікрони. Близькість між судинами і клітинами (25–50 мікронів) полегшує обмін газів та метаболічних речовин. Як на м'язеві волокна судин, так і на сфінктери впливають катехоламіни через α і β рецептори. Посткапілярний сфінктер активується під впливом стимуляції α рецептора, проте він не чутливий до стимуляції β_2 рецепторів, а сфінктер в місці виходу каналів прямого потоку під дією катехоламінів розширюється.

Гіпоксія і ацидоз викликають швидку реакцію прекапілярного сфінктера і не впливають на посткапілярний сфінктер. Регуляція мікрокровообігу при розширенні судин стає неефективною при зниженні PaO_2 до 30–35 мм рт. ст. (4–4,6 кПа).

В першій фазі гіповолемічного шоку, під впливом катехоламінів проходить скорочення артеріол, метаартеріол і прекапілярних сфінктерів та венозної системи (хибний ріст ОЦК).

Кровоплин відбувається через артеріо-венозні з'єднання без мікроциркуляції, в якому реологічні зміни відбуваються у вигляді агрегації клітин. Про впливом гіпоксії та ацидозу прекапілярні сфінктери розширюються, в той час як посткапілярні залишаються закритими, що призводить до «ув'язнення» кровотоку в мікроциркуляції. При відсутності лікування, зміни в мікроциркуляторному руслі стають незворотними внаслідок розвитку ДВЗ-синдрому.

Мета лікування – відновлення тканинної перфузії, показником якої є зниження рівня молочної кислоти (лактату) після фази *wash out*, що полягає у вимиванні її з тканин внаслідок запуску перфузії, а також покращення венозної сатурації крові і стабілізації гемодинаміки (середній артеріальний тиск $\text{SAT} \geq 65$ мм рт. ст.).

Людина може вижити без особливої шкоди здоров'ю навіть при великих втратах гемоглобіну (до 50 %). Порушення коагуляції у вигляді коагулопатії супроводжується в 25 % масивними кровотечами, що є причиною госпіталізації у «цивільних» пацієнтів і в 33 % серед солдатів, воюювалих в Іраці та Афганістані. Лікування цієї патології, що супроводжується 5-кратним збільшенням смертності (і навіть 10-кратним в поєднанні з ЧМТ) стало пріоритетним у лікуванні масивної кровотечі. Ризик серйозних порушень згорання можуть виникнути при трансфузії більше 5 одиниць еритромаси (МЕ) і менше 1 одиниці свіжозамороженої плазми (СЗП), тромбоконцентрату (ТК) та криопреципітату [2, 3].

Пошкодження тканин, особливо *ендотелію* судин, і активація прозапальної реакції протікає різними механізмами, що викликають гіперкоагуляцію. **Проте система згорання крові безпосередньо під час масивної кровотечі не підлягає цьому правилу** [4, 5].

Тканинний фактор TF (*tissue factor*) і колаген стимулюють секрецію тромбіну, який активує V, VII і XII фактори та перетворення фібриногену в фібрин у відповідь на травму і крововилив. Але в той же час тромбін стимулює виділення тромбомодуліну, що активує протеїн С, який інактивує фактор V і VII. Тканинна гіперперфузії, яка супроводжує кровотечу, є стимулом для виробництва активатора плазміногену в ендотелії судин, що підвищує фібринолітичні процеси. Протеїн С також пригнічує активацію плазміногену, що призводить до гіперфібринолізу. Крім того, деякі дослідження показують, що 45 % порушуються функції тромбоцитів. **Таким чином, ранній період масовної кровотечі характеризується зниженням потенціалу коагуляції в поєднанні із посиленням фібринолізу.**

Якщо до цього додати розбавлення факторів згорання внаслідок надмірної інфузії кровозамінників, низьку температуру тіла і метаболічний ацидоз, то утворюється **смертельна тріада**, де розлади згорання важко опанувати, а кровотечу зупинити. **З цієї**

причини, керівним принципом нових стандартів є досягнення стабілізації коагуляції і не допуску до розвитку коагулопатії.

Коагулопатія – порушення процесу згортання крові, на які впливають багато чинників, а саме: фізіологічні розлади, трансфузія еритромаси із недостатньою кількістю тромбоцитів, розведення факторів коагуляції та їх використання у процесі внутрішньосудинного згортання, фібриноліз, низький рівень кальцію, пов'язаний з масивними переливаннями, метаболічний ацидоз, гіпотонія.

3. Вплив статі на кровотечу

Вплив статі на ускладнення, пов'язані з травмою із супутньою втратою крові досліджували шляхом порівняння 680 чоловіків і 360 жінок у віці до 48 років (до менопаузи) і старше 52 років. Було встановлено, що незалежно від віку жіноча стать була незалежним чинником для кращого прогнозу при ураженні органів та розвитку інфекції – 23 % проти 43 %.

Гормональні ефекти естрогенів не мали в цьому випадку значення, а захисний ефект був пов'язаний з поліморфізмом гену X [6]. В інших дослідженнях показано, що організм жінок має краще імунну відповідь на інфекцію порівняно з чоловіками - жінки краще переносять втрату крові, для досягнення бажаного гемодинамічного ефекту їм необхідний менший об'єм інфузії. Жінки гірше переносять кровотечу, поєднану з коагулопатією, ніж чоловіки, в той час як краще переносять кровотечу без коагулопатії. У разі порушення згортання при післяпологових кровотечах необхідно застосовувати більш високі дози фібриногену.

Метаболічний ацидоз, що розвинувся внаслідок недостатньої перфузії, посилює переливання еритроцитарної маси, де, залежно від терміну зберігання, підвищується рівень молочної кислоти (лактату). В практиці «цивільних» і військових операцій завдяки прийнятим стандартам поведінки рідко спостерігається зниження рН нижче 7,2 через те, що пацієнтам з масивними кровотечами швидко надається допомога.

З метою ліквідації метаболічного ацидозу слід прагнути до відновлення перфузії і в кінцевому рахунку вирішити питання щодо введення бікарбонату натрію (сода). Дефіцит основ є незалежним фактором летальності протягом перших 24 годин. Метаболічний ацидоз сприяє зниженню утворенню тромбіну, активності VII фактора на 90 % і комплексу TF на 60 %. В разі кровотеч з шлунково-кишкового тракту при рН шлунку 6 агрегація тромбоцитів не утворюється, а при рН 5,4 – проходить розчинення згустку.

Гіпотермія стає небезпечною при температурі 32 °C і нижче, проте при температурі 33–35 °C порушується процес адгезії тромбоцитів, навіть в 40 %.

З метою запобігти зниженню температури тіла у солдатів, які воювали в Афганістані, було запроваджено систему Геліос (Helios), яка включає наявність екзотермічного пакета в обмундированні кожного солдата. Після його відкриття відбувається екзотерміч-

на реакція з виділенням тепла. Розведення факторів згортання при переливанні великих обсягів рідин у розвитку коагулопатії була підтверджена дослідженням 8724 пацієнтів з масивною кровотечею. У групі, де було перелито 3 л кровозамінників, у 50 % випадків розвинулась коагулопатія в порівнянні з 10 %, де об'єм інфузії складав 500 мл. Інші дослідження не повністю підтверджують це спостереження, оскільки аналогічні результати були отримані в 25 % випадків, в яких проводилось переливання мінімального об'єму рідини, а причина розвитку коагулопатії пояснюється тяжкістю самої травми.

Тим не менш, вважають, що переливання 1,5 літра або більше кристалоїдів в ході невідкладної допомоги, збільшує смертність [7].

Згідно думки різних авторів цей об'єм має бути 250–700 мл. Продемонструвати ефект розбавлення крові на коагуляцію допоможе приклад, де показано, що зниження гематокриту до 30 % призводить до зниження рівня факторів згортання крові в 27–44 %, у тому числі фібриногену, абсолютно необхідного для підтримки гемостазу, на 44 % і тромбоцитів на 27 %. Діагностика коагуляції при масивній кровотечі відіграє величезну роль у лікувальному процесі.

Класичні лабораторні показники згортання PT, APTT, TT є недостатніми для оцінки параметрів кровотечі, тому що вони вимірюють тільки перші 20–30 секунд утворення згустків, а процес займає 20–30 хвилин. Вимірювання проводяться в плазмі без тромбоцитів, результат не достатньо поєднаний з реальним часом, не береться до уваги поточна температура тіла, рН і рівень кальцію. У багатьох публікаціях індикатором коагулопатії вважають INR>1,5, проте в частини з них не доведено кореляції із смертністю. Крім того, лабораторні тести не відображають процеси, пов'язані з фібринолізом.

З цих причин, тромбоеластографія (ТЕГ), як метод, що був відомий давно, але протягом багатьох років не використовувався при діагностиці, після модернізації повернувся в клінічну практику за допомогою системи ROTEM, де в динаміці можна спостерігати процес згортання в цільній крові «біля ліжка хворого» [8, 9].

Великою перевагою цього методу є можливість діагностики фібринолізу. Розпізнавання стрімкого фібринолізу доступно через 30 хвилин в 100 % випадків, а у випадку процесу середньої інтенсивності – протягом 30–60 хвилин у 91 %. Система ROTEM є частиною обладнання британської та американської армії. Вона також входить у стандарти *damage control resuscitation*.

Тромбоеластографія також використовується для оцінки гіперкоагуляції. Грунтуючись на досвіді війни в Афганістані показано, що венотні тромби після важких травм можуть з'явитися вже протягом перших 6 годин у 1,8–5,1 % випадків, у тому числі в 3,2 % – це тромби в ділянці легеневої артерії, а в 24 % – безсимптомні тромби. Ризик тромбозу: вік старше 40 років, травми кінцівок, області судин, ЧМТ, оперативні втручання. У 69 пацієнтів з тяжкими трав-

мами за допомогою ТЕГ було виявлено гіперкоагуляцію в 65 % випадків [10].

Алгоритм дій при масивній кровотечі з ризиком розвитку коагулопатії:

- гемостаз на місці події,
- гемостаз хірургічними методами,
- масивне і якомога швидше переливання цільної крові або її препаратів, зокрема фібриногену (найбільший дефіцит при післяпологовій кровотечі), концентратів протромбінового фактору,
- регулювання рН і температури,
- уникати надмірного розведення кровозамінниками,
- антифібринолітична терапія протягом трьох годин від початку кровотечі
- активований фактор VII - rFVIIa (не офіційна рекомендація)
- відновлення рівня кальцію,
- діагностика за допомогою ТЕГ.

При лікуванні загрозливих для життя станів, пов'язаних з травмою, обов'язковим є дотримання принципу *damage control resuscitation*, тобто в першу чергу проводяться необхідні міроприємства тільки для порятунку життя. Згідно даних Tactical Combat Casualty Care (TCCC) 90 % смертей на полі бою настає до прибуття в лікарню, а основною причиною смерті є кровотеча [12–14].

Згідно цього принципу запропоновані наступні дії:

1. Зупинка крововтрати – перший захід на етапі самопомоги. Щоб зробити це якомога

ефективніше, солдати мають із собою перев'язочний марлевий пакет, що містить кровоспинний середник на основі фібриногену, тромбіну, полімерів сахаридів, отриманих з морських водоростей, хітину.

Достатньо популярною є пов'язка QuickClot Combat Gauze® розмірами 7,5×360 см, що покрита каоліном і алюміній-кремніевою мембраною, які активують внутрішній шлях коагуляції [14] і використовується для притиснення рани.

2. Зупинка кровотечі в кінцівках за допомогою тиснучої круглої пов'язки.

3. Зупинка кровотечі в області нижньої частини стегна з допомогою притиснення – використовується для цього обладнання Combat Ready Clamp. Створений з алюмінію з компактними розмірами 9×29 см і чинить тиск 800–900 мм рт. ст., що через перев'язки та марлю створює тиск, необхідний для зупинки кровотечі (рис. 2).

Цей прилад є сертифікований в американській армії і застосовується під час транспортування поранених або при інших обставинах, коли немає можливості провести хірургічну зупинку кровотечі [15].

Контроль джерела кровотечі максимально впливає на зниження смертності.

На основі 518 аутопсій солдатів, що загинули на Близькому Сході в 2001–2009 роках, підтверджено, що кровотеча була причиною смерті в 81 % випадків, а в 51 % існувала потенційна можливість порятунку життя за умови зупинки кровотечі і ліквідації пневмотораксу.



Рис. 2. Combant Ready Clamp

Елементом *damage control resuscitation* є *зінотензивна ресусцитація*, тобто процедура обмеження введення розчинів до моменту зупинки кровотечі, перш за все хірургічними методами. Користь з цього, що також визначається як *permissive hypotension*, тобто утримання САТ на рівні 40 мм рт. ст. (55/40 мм рт. ст.) підтверджено в багатьох дослідженнях на тваринах, а в людей тільки при проникаючих пораненнях грудної клітки.

Бажаним мінімальним САТ після зупинки кровотечі вважається 65 мм рт. ст. (90/60 мм рт. ст.), а при ЧМТ 90 мм рт. ст. (120/75 мм рт. ст.).

Дана тактика може мати і негативні сторони, тому що надмірне зниження серцевого викиду, пов'язаного з *permissive hipotension*, може призвести до пошкодження багатьох органів і навіть зупинки серцевої діяльності.

Надмірна інфузія є так само небезпечна, як і її дефіцит. Великі об'єми інфузії призводять до виділення передсердями натрійуретичного гормону, що є причиною пошкодження глікокаліксу (речовина, що ущільнює ендотелій судин), збільшуючи проникність перелитих розчинів до міжканинного простору. Внаслідок цього розвивається набряк і тканинна гіпоксія.

В американській армії існує правило, що введення розчинів проводяться особам тільки з неконтрольованою кровотечею, в яких не відчувається пульс на периферичних артеріях і є порушення свідомості в результаті реакції на шок.

Рекомендовано введення 500 мл колоїду старої генерації, що називається Nextend, а при відсутності позитивного ефекту, дозу можна повторити.

Про важливу роль фібриногена в лікуванні масивних кровотеч свідчать спостереження американської служби охорони здоров'я під час війни на Близькому Сході. В першій групі солдат застосовано на 1 од МЕ $\geq 0,2$ г фібриногену, а в другій $< 0,2$ г на 1 од. МЕ. Середня доза фібриногену в групі з низькою дозою становила 0,1 г/1од. МЕ, а в групі з більшою дозою 0,48 г на 1 од. МЕ. Смертність в першій групі становила 52 %, а в другій – 24 %. Рівень фібриногену, при якому настає відчутне покращення статусу коагуляції – це 229 мг/дл [16].

Інші елементи *damage control resuscitation* це:

- профілактика інфекції (в американській армії обов'язкове введення 1 г ертапенему),
- ліквідація пневмотораксу, внаслідок якого 60 % смертей можна було уникнути,
- стабілізація переломів довгих кісток і тазу,
- евакуація внутрічерепних гематом.

Обов'язковим правилом є обмеження проведення необхідних операцій, тому що поранений у важкому стані погано переносить хірургічне і анестезіологічне втручання. В умовах, коли це можливо, лікування масивної кровотечі має розпочатися з переливання препаратів крові, які відповідають за згортання. Тому можна починати терапію з переливання цільної крові. Вкрай важливо, щоб відновити рівень фібриногену до 150 мг/

дл через трансфузію свіжозамороженої плазми разом з кріопреципітатом. Доза фібриногену, що вводиться при масивній кровотечі – 2–5 г у дорослих і 0,5–2 г у дітей.

Оптимально застосовувати препарат ліофільної форми фібриногену Haemocomplettan® фірми Boehringer, який зареєстрований поза межами США і Великобританії. На разі основним джерелом фібриногену є кріопреципітат, що вміщує 0,4 г цього білку в 100 мл.

В дослідженнях американської програми PROMMTT – Prospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion показано, що трансфузія кріопреципітату покращує результати лікування при масивних кровотечах. На основі обстежень 1238 трансфузій в 29 % було застосовано кріопреципітат. Середній час введення складав 2,7 години (1,7–4 годин). 72 % серед тих, що померли протягом перших 6 годин, не отримало кріопреципітат [17].

Це засвідчує позитивний вплив фібриногену. З цього аналізу випливає ще один висновок. Затримка введення необхідної дози в кращому складала 1,7 годин, тобто припадала в критичні 3 годин, які відіграють основну роль для виживання. А зі статистики відомо, що максимальна смертність від кровотечі відбувається саме в цей період. Haemocomplettan® містить ліофілізований фібриноген і має певну перевагу над кріопреципітатом, бо достатньо його розчинити і ввести пацієнту без попереднього розмороження.

Перші дослідження по застосуванню Haemocomplettanu® були опубліковані в Німеччині (Trauma Registry of the Germany Society of Trauma). Було створено 2 групи по 294 пацієнтів з тяжкими травмами по шкалі ISS > 16. В першій призначено Haemocomplettan® під час проведення невідкладних заходів. Введення фібриногену знижувало смертність в перші 6 годин до 10,5 % проти 16 %, протягом 24 годин – до 13,9 % проти 18,4 %, проте збільшувало поліорганну дисфункцію 61,2 % проти 49 % і 30-денну смертність – 27,5 % проти 24 %, загальголікарняну смертність – 28,8 % проти 25,5 % і прояви тромбозу у 6,8 % проти 3,4 %.

Незважаючи на це, автори вважають, що є необхідність у швидкому поповненні фібриногену в гострій фазі крововтрати, тому що в цей період спостерігається найбільша кількість смертей [18]. З метою компенсації дефіциту факторів згортання, в тому числі фібриногену, його призначають в дозі 30 мл/кг, а не як вважалось 10–15 мл/кг. У багатьох експериментальних та клінічних дослідженнях при операціях на великих судинах було показано, що при переливанні фібриногену значно знижується потреба в трансфузії СЗП, МЕ і ТК.

Все більше даних свідчить про те, що комплекс протромбінових факторів II, VII, IX, X та протейні S і C у вигляді PCC (*protrombin complex concentrate*) – концентрату протромбінового комплексу – є корисним не тільки у відновленні гемостазу у хворих, що приймають оральні антикоагулянтами з групи варфарину, але також з позитивним

ефектом може застосовуватись при лікуванні масивних кровотеч, в т. ч. і при ЧМТ [19, 20].

Введення РСС (Octaplex®) в дозі 2000 од. в хворих з масою тіла менше 90 кг і 3000 од. в осіб більшої маси призводить до швидкої нормалізації показника INR [21].

На підставі спостережень 437 випадків кровотеч, що вимагали масивної трансфузії, підтверджено, що ризик збільшення смертності залежить від рівня INR при госпіталізації. Якщо він був значно збільшений, тобто містився в межах 1,16–1,35, то смертність була в 1,4 рази вищою; при INR=1,36–1,66 ризик збільшився в 1,7 рази, а при INR=1,67 ризик був в 2,4 рази більшим, ніж при INR 1,15.

Лікування з підвищеним співвідношенням СЗП:ТК мало більш позитивний ефект [22].

Не всі дослідження підтверджують прогностичну роль показника INR. При порівнянні INR з обстеженням ТЕГ впливає, що INR є необхідною умовою для переливання СЗП, яке не було підтверджено у дослідженні ТЕГ. Проте тільки один цей показник не може бути хорошим відображенням порушень згортання крові [23].

Суттєву роль в підтримці гомеостазу відіграють тромбоцити. Вважається, що при обширних травмах, особливо тих, де важко досягнути хірургічної зупинки кровотечі, а також при операціях на ЦНС і в області ока мінімальний рівень тромбоцитів має складати 100 тис./мм³.

Для більшості операцій підтримання гемостазу досягається при мінімальному рині тромбоцитів 50 тис./мм³, для катетеризації центральних вен, під час проведення ендоскопічних процедур мінімальна кількість тромбоцитів – 20 тис./мм³.

На основі 10-літнього спостереження „театру війни” на Близькому Сході за 3692 солдатами з масивними кровотечами підтверджено, що введення ТК у великих дозах корелювало із підвищенням виживання. Збільшення кількості тромбоцитів на 50 тис./мм³ при трансфузії ТК співпадало із зниженням смертності на 17 %.

У осіб, яким вводили ТК протягом першої доби ризик смерті був на 62 % меншим по відношенню до пацієнтів, яким ТК не призначався [24, 25].

Ризик смерті залежав також від рівня тромбоцитів при госпіталізації – при 100 тис./мм³ складав 33 %, 101–200 тис./мм³ – 30 %, 201–300 тис./мм³ – 21 %, а більше 300 тис./мм³ – 14 % [26].

4. Оптимізація окремих елементів крові при лікуванні масивної кровотечі

В результаті досліджень під час військових дій та в мирний час співвідношення СЗП/МЕ/ТК 1:1:1 має більш позитивний вплив на зниження смертності при масивній кровотечі.

Смертність знизилась з 69 % при співвідношенні СЗП/ЕМ 1:8 до 19 %, коли співвідношення стало 1:1,4. З роками в армії США співвідношення МЕ до СЗП змінилось 15,1:1 (2001), 3,6 (2004), 1,5 (2007),

1,3 (2012) і 1:1 в даний час [27]. З огляду літератури впливає, що з 26 праць по лікуванню масивних кровотеч в 21 доведено залежність виживання від відношення МЕ/СЗП 1:1.

Але існують спостереження, де не відмічено позитивного ефекту із співвідношення СЗП/МЕ 1:1, 1:2 чи 3:4. В них автори пояснюють користь збільшення об'єму СЗП тільки при коагулопатіях [28].

Схожі висновки опубліковано в роботі, де досліджено 714 трансфузій від 1–3 од. до > 10 од. МЕ. Протягом дослідження було введено 6133 од. МЕ, 6193 од. СЗП і 626 од. ТК. Не підтверджено різниці в смертності, яка за 1–3 добу складала 33,6 %, між групами пацієнтів із співвідношенням СЗП/МЕ менше і більше 0,85 [29].

Тому Американська та Європейська асоціації по банках крові рекомендують раннє введення СЗП без попереднього дотримання співвідношення СЗМ/МЕ.

Трансфузія МЕ з метою підвищення рівня гемоглобіну і покращення транспортування кисню до тканин відноситься до найчастіших процедур у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ). Згідно статистичних даних з багатьох країн це проводиться у 20–50 % пацієнтів ВІТ.

Протягом останніх років прийнято рестрикційний підхід по питанню трансфузії МЕ, де показання по її проведенню були обмежені, враховуючи клінічний досвід багатьох центрів. Вважається, що рівень гемоглобіну 70 г/л є безпечним для більшості пацієнтів. Товариство Анестезіологів Франції рекомендує в осіб старше 75 років та з тяжким сепсисом мінімальний рівень гемоглобіну – 80 г/л, стабільній стенокардії 90 – г/л, гострій стенокардії 100 г/л. В пацієнтів з нирковою недостатністю, особливо тим, де проводиться діалізна терапія, рівень гемоглобіну менше 90 г/л поєднується із збільшенням смертності.

Особливе місце серед пацієнтів з масивною кровотечею займають пацієнти з одночасною ЧМТ. Згідно різноманітних даних покращення локальної оксигенації мозгу після трансфузії МЕ спостерігається в 21–74 % випадків, але клінічний ефект був видимий при трансфузії крові, що зберігалась не більше 19 діб.

Покращення метаболізму не корелювало з покращенням оксигенації, а при Ht>30 % впродовж багатьох днів спостерігалась позитивна неврологічна картина. Проте рівень Ht>28 % в початковій фазі травми була сприяв зниженню смертності, а рівень гемоглобіну < 100 г/л під час госпіталізації не підвищував ризик смерті.

Можна сказати, що швидше трансфузії, ніж анемія можуть бути приводом до підвищення летальності. Ліберальний підхід у призначенні МЕ є обгрунтованим в конкретній клінічній ситуації [30, 31].

Рівень гематокриту у пацієнта з масивною кровотечею має суттєвий вплив на прогноз. 198 травмованих пацієнтів з супутньою кровотечею поділено на 4 групи в залежності від рівня гематокриту: менше 33 %, 33–36 %, 37–40 % і більше 40 %. Низький вихідний рівень гематокриту достовірно корелював з

гіпоксією, ацидозом, порушенням свідомості, кровотратою, кількістю трансфузій і необхідністю застосування катехоламінів [32]. В інших дослідженнях показано, що при вихідному рівні гемоглобіну менше 100 г/л в 3 рази частіше проводилась інтервенція з метою гемостазу. Це підтверджує відомий факт, що переносник кисню – гемоглобін є необхідним для виживання.

Швидкість поповнення дефіциту гемоглобіну і об'єму циркулюючої крові суттєво впливають на результат лікування. Пацієнти, яким впродовж перших 30 хвилин ввели 4 і більше одиниць об'єму, в тому числі 1 л кристалоїдів, 0,5 л колоїдів, 1 од МЕ, 1 од ТК і СЗП, мали значно вищу смертність в перші 6 годин в порівнянні з тими пацієнтами, де вводили менше 4 одиниць об'єму – 14,4 % проти 4,5 % [33].

Наступним елементом, що впливає на кінцевий результат лікування при масивній кровотечі, є термін зберігання МЕ і ТК.

Найкращою по „якості” є кров, що вводилась в мінімальні терміни від забору. Цьому положенню відповідає цільна свіжа тепла кров (*warm fresh whole blood*, WFWB), застосування якої після багатьох років забуття на користь сепарації її по елементах повернулася в клінічну практику, особливо в умовах військових конфліктів. В організаційному плані трансфузія такої крові є можлива і показана в армійських умовах, де кожен солдат є „ходячим” банком крові. В службі охорони здоров'я американської армії свіжою кров'ю (*fresh whole blood*, FWB) вважається кров з максимальним терміном зберігання 24 години (в цивільних умовах 24–48 годин), а свіжа тепла кров зберігалась при кімнатній температурі до 6 годин.

Порівнюючи 500 мл цільної крові з відповідними кров'яними елементами після певного терміну зберігання, показано:

- цільна кров містить Нт 35–43 %, 130–150 тис./мм³ тромбоцитів і 85 % потенціалу коагуляції,
- 1 од. МЕ + 1 од. СЗП + 1 од. ТК містить Нт 25 %, 88 тис./мм³ тромбоцитів і 65 % потенціалу коагуляції.

Різниця пояснюється тим, що зменшення активності найбільш лабільних V і VIII факторів згортання крові настає вже через 12–18 годин після забору, а функція тромбоцитів знижується через 5 годин після зберігання при температурі 4 °С.

Після терористичного акту 11 вересня 2001 року в США було заготовлено 5000 одиниць цільної крові. Особливо позитивний ефект спостерігався при трансфузії такої крові особам, що втратили понад 30 % об'єму своєї крові [34].

На конференції Military Combatant Conference представлено опрацьований матеріал на основі оцінки результатів лікування 500 масивних кровотеч. Суттєво краще виживання спостерігалось у солдатів, що отримували цільну свіжу кров по відношенню до тих, де проводилась трансфузія крові з середнім терміном зберігання 30 днів.

Під час війни в Іраці і Афганістані перелито більше 8000 од. цільної свіжої крові.

В мирних умовах свіжа цільна кров переливається під час кардіохірургічних операцій і трансплантації печінки в Ізраїлі та Японії. Підтверджено також позитивний ефект при трансфузії такої крові в кардіохірургії і в травмованих пацієнтів в дослідженні, проведеному в Австралії.

На основі військового досвіду можна сказати, що цільна кров є кращим продуктом для невідкладної допомоги при масивній кровотечі, ніж препарати крові. Тому вона повинна бути включена до стандартів лікування в таких випадках.

В 2003–2007 роках, коли вірусологічна діагностика не була настільки доступною, на 1700 од. перелитої цільної крові *ex post* виявлено 1 випадок HIV і 1 випадок HCV.

Вірусологічна безпека значно виросла у зв'язку з доступністю швидких діагностичних тестів. Проте недоліком при переливанні свіжої цільної крові є відсутність лейкоредукції і підвищення ризику виникнення післятрансфузійних ускладнень, в т. ч. синдрому *graft versus host*.

Масивна трансфузія найчастіше проводиться в периферичні або центральні вени, проте це не завжди можливо по технічним причинам. Тому все частіше застосовується внутрікісткова інфузія за допомогою спеціальної голки-шурупа, введеної в великогомілкову кістку. Більш ефективним методом, застосованим на практиці в Афганістані, є застосування спеціального багатоголкового приладу, що вводиться в місток груднини. Одним рухом проколюється місток груднини. Завдяки наявності обмежувача неможливим є прокол задньої стінки груднини (рис. 2). Також можна використати набір для внутрікісткового введення у великогомілкову кістку (рис. 3).

Таким шляхом за допомогою спеціальних пристроїв для переливання, наприклад Рівень 1 (рис. 4), можна перелити зігріту до температури тіла розчини в обсязі 1–1,5 л/хв. Для того, щоб отримати велику кількість крові або її препаратів від відповідних служб заготовки в операційний блок, мусить бути на найвищому рівні організована співпраця між відомствами у відповідності з розробленими процедурами.

Переливання крові на догоспітальному етапі досліджувалось в рамках медичної допомоги Великобританії під час війни в Афганістані. Було проведено 310 трансфузій при транспортуванні вертольотами. Середня кількість переливань МЕ – 8 одиниць, а СЗП – 7 одиниць. Половина солдат потребувала переливання більше 10 одиниць. Смертність у цій групі склала 20 %. Перший ретроспективний аналіз цього питання показує зниження смертності.

Під час переливання великої кількості препаратів крові, особливо СЗП, де знаходиться основна частина рідини для профілактики розладів згортання, зживається кальцій. Тому необхідно пам'ятати про його поповнення. На підставі досліджень 352 масивних трансфузій відмічено зв'язок між підвищеною смертністю і низьким рівнем кальцію. Рівень іонізованого кальцію в крові повинен бути не нижче 0,9 ммоль/л.



Рис. 3. Набір з автоматичною дреллю для внутрікісткової пункції у великогомілку кістку

5. Антифібринолітичне лікування

При проведенні ТЕГ в посттравматичних пацієнтів з масивною кровотечею в 2–34 % виявлено гіперфібриноліз. Це збільшує смертність з 10 % до 76 %. Фактори ризику розвитку фібринолізу: важкість травми, гіпотензія, гіпотермія, дефіцит ВЕ і рівень лактату [35].

Збільшення інтенсивності фібринолізу по відношенню до вихідного рівня на 3 % вимагало масивної трансфузії у 90,9 % проти 30,5 % і збільшення смертності внаслідок фатальної кровотечі у 45,5 % проти 4,8 % [36].

Ці факти свідчать про серйозність такого ускладнення, як фібриноліз, який в обох зазначених вище публікаціях діагностований на основі ТЕГ. Сильний фібриноліз до моменту його припинення є основною перешкодою для трансфузії СЗП, бо вона є джерелом формування D-димерів, які самі проявляють антитромботичну дію.

В дослідженні CRASH 2 на основі спостережень 20 000 пацієнтів з тяжкою травмою було показано, що в групі, що отримувала інгібітор активації плазміногену і плазміну, тобто транексамову кислоту, смертність і захворюваність знизилася [37]. Ці результати отримані в військовому дослідженні Military Application Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs), що включала 846 солдатів, з яких 293 отримали транексамову кислоту [38, 39]. Це стало основою рекомендацій для введення 1–2 г транексамової кислоти, за умови, коли ще не минуло три години від моменту травми з кровотечею [40].

В цьому дослідженні було звернено увагу на пацієнтів з внутрішньочерепною кровотечею. З допомогою томографії не виявлено різниці в величині кровотечі, появи нових вогнищ ішемії, що можна пояснити зменшенням гематоми внаслідок зупинки кровотечі, зниження тиску і кращим кровоплином [41]. Остаточні висновки будуть зроблені після завершення дослідження CRASH 3.

Клінічними проявами, що вказують на позитивну динаміку, є покращення периферичної перфузії, відновлення діурезу і психомоторних реакцій.

Переваги транексамової кислоти було показано на основі спостережень 766 осіб у віці до 18 років, які в 73 % постраждали від проникаючої травми. Препарати крові отримали 35 % пацієнтів, в тому числі у 9 % транексамова кислота була незалежним чинником у зниженні смертності. Розглядається можливість введення транексамової кислоти на догоспітальному етапі [41].

Проте опубліковано роботу про відсутність позитивного ефекту від використання транексамової кислоти. Було досліджено 1217 травмованих пацієнтів, з яких 150 отримали транексамову кислоту в середньому через 97 хвилин після травми. Серед пацієнтів, які отримали транексамову кислоту було підтверджено більш високий рівень смертності у порівнянні з тими, де її не призначали – 27 % проти 17 %. Ймовірною причиною підвищеної смертності було занадто швидке введення транексамової кислоти > 100 мг/хв, що призвело до гіпотонії, тим самим збільшуючи кількість введення крові та її замінників [42].

6. Фактор XIII

Це фактор, що відповідає за якість згустку. Зниження його рівня викликає запізнювання післяопераційну кровотечу, яку зазвичай спостерігається після онкологічних операцій. Фактор XIII була виготовлений за допомогою генної інженерії. Рекомендована доза становить 15–20 од./кг. Фактор XIII має сильні антифібринолітичні властивості, що є важливим в лікуванні посиленого фібринолізу [43].

7. Рекомбінований активований фактор VII – rFVIIa (Новосевен®)

Фактор VII відіграє істотну роль у фізіологічному каскаді згортання крові. Під впливом тканинного фактора TF доходить до перетворення неактивної форми в активований фактор VIIa. Обидва ці компоненти активують фактор IX і X до IXa і Xa, а ті, в свою чергу стимулюють перетворення протромбіну в тромбін. У фізіологічних умовах кількість активованого фактору VII, що міститься в крові, має тільки 1 % в порівнянні з неактивною формою.

Введення однієї дози rFVIIa 90 μ г/кг викликає 10-кратне збільшення його концентрації порівняно з фізіологічним рівнем, але, що найголовніше – цей фактор локалізується в місцях пошкодження судин, ініціюючи разом з TF місцеву активацію фактора X до Xa. Це стимулює утворення тромбіну в необхідній для активації тромбоцитів кількості.

Для лікарів, що працюють у відділенні інтенсивної терапії, інтерес представляють позареєстраційні рекомендації (*label off*), де препарат застосовують при лікуванні тяжких кровотеч. Дуже суперечливі дані про дозволені дози і недостатня кількість добре задокументованих досліджень не дозволяють провести реєстрацію препарату Новосевен® з метою рекомендацій застосування у групі *label off*.

Згідно останніх досліджень rFVIIa можна використовувати, коли вже вичерпані всі інші можливості зупинки кровотечі.

У дослідженні 81 посттравматичного пацієнта з кровотечею при введенні Новосевен® нормалізувалось INR, але не знайдено переваг у порівнянні з контрольною групою [44].

В іншому обстеженні порівнювали 75 осіб з кровотечею при супутній травмі, яким вводився Новосевен® з контрольною групою. 24-годинна і 30-денна смертність була нижча в групі, де застосовувався Новосевен®, але не підтверджено достеменною кореляції з кровотечами, що призводили до смерті. При використанні Новосевена® зменшувалась кількість переливань крові та її замінників, але це не впливало на показники смертності [45–47].

8. Резюме найважливіших фактів по застосуванню препаратів крові та кровозамінників при кровотечі

1. При масивній кровотечі з загрозливою коагулопатією, що вимагає масивної трансфузії (більше

5 од. ME), перевага надається тим елементам, що покращують стан коагуляції.

2. При масивній кровотечі може бути оправданим початок невідкладної допомоги з використання цільної свіжої або свіжої теплої крові, як принцип, що має бути реалізованим якомога швидше.

3. Зростаюче значення відіграє переливання фактора згортання концентратів (PCC) через безпечність і можливість швидкого введення. Особливу роль тут відіграє фібриноген.

4. Лікування потрібно починати з введення кристалоїдів, застосовуючи збалансовані розчини, тобто такі, де значення SID (*різниця сильних іонів*) є в межах 25 (наприклад, Plasma Lyte).

5. Стартову інфузію в позагоспітальних умовах можна розпочинати з введення гіпертонічного розчину 7,5 % NaCl в одноразовій дозі 250 мл.

6. Застосовуючи кристалоїди, не слід допустити гіпергідратації. На основі проведених спостережень припущено, що співвідношення кристалоїдів до втраченої крові 3:1 є завеликим і необхідно його зменшити до меж 1,5:1.

Запам'ятай, що через 3 години 95 % перелитих кристалоїдів будуть знаходитись в інтерстиції.

7. Більшість питань викликані застереженнями стосовно використання колоїдів, особливо гідроксиетилкрахмальних розчинів (ГЕК). Застереження були пов'язані головним чином з септичними пацієнтами. Проте, незважаючи на несприятливі ефекти ГЕК на систему згортання крові, їх дозволяється використовувати, якщо терапія кристалоїдами не забезпечує стабілізацію або загрожує переливанням надмірних об'ємів. Рекомендується застосовувати ГЕК у мінімальній ефективній дозі. Автори дослідження, на основі якого Європейське агентство з лікарських засобів опублікувало обмеження для ГЕК, зазначають, що дані застереження не мають безпосереднього відношення до кровотеч і периопераційної інфузії. Доказами позитивного використання ГЕК при кровотечі в якості препарату першого ряду є рекомендації служби охорони здоров'я армії США, де вводиться 500–1000 мл колоїдів старшого покоління.

8. Тим не менш, треба дотримуватися принципу, щоб препарати ГЕК вводились короткотривало і в мінімальній дозі. При прийнятті рішення про використання ГЕК слід обрати препарати нового покоління 130/0,4 або 130/0,42 у вигляді збалансованих розчинів.

9. Не доведено особливі переваги альбуміну в лікуванні кровотеч. Проте він не втратив своє значення в терапії опіків.

Американська The Eastern Association for the Surgery of Trauma **не рекомендує проводити катетеризацію вени на місці події**. У ситуаціях, коли це абсолютно необхідно, а внутрішньовенний доступ є важко доступним, кращим варіантом вважається внутрікієткова пункція. **Не рекомендується проводити інфузію розчинів при проникаючих пораненнях грудної клітки до хірургічного втручання**. В інших ситуаціях слід уникати швидкого вливання розчинів у пацієнтів з травмою [48].

Як показав аналіз 750 000 пацієнтів після травм, що знаходяться банку даних системи American College of Surgeons National Trauma Data Bank, **переливання розчинів на догоспітальному етапі було поєднано із збільшенням смертності**. Допустимий об'єм – 150 мл [49]. У 2013 році опубліковано результати досліджень з 10 лікарень на Рівні 1, проведених в рамках PROMTT. **Помірне, контрольоване переливання розчинів** в об'ємі не більше 700 мл, **сприяли зниженню госпітальної летальності** в порівнянні з тими, кому інфузія не проводилась [50]. Особлива увага повинна приділятися пацієнтам з ЧМТ, бо в цих випадках гіпотонія, безумовно, погіршує прогноз внаслідок вторинного пошкодження клітин головного мозку.

Немає даних стосовно проникаючих поранень грудної клітки з супутньою ЧМТ.

Надлишок інфузії, окрім відомих ускладнень на дихальну та серцево-судинну систему, призводить до розходження швів, накладених на кишківник. Це доведено, коли в перші 72 години переливають більше 10,5 літрів кристалоїдів [51].

Короткий підсумок по **алгоритму дій при пост-травматичній кровотечі з коагулопатією** [52] представлено в табл. 2.

Таблиця 2

Алгоритм дій при кровотечі з коагулопатією

| | |
|--|---|
| Догоспітальний етап | |
| 1. | Оціни клінічні масштаби кровотечі, пов'язаної із травмою |
| 2. | Ідентифікуй місце кровотечі (унікай гіпотермії, застосуй зігрівання) |
| 3. | Введи 1 г транексамової кислоти (до 3 годин після травми) |
| 4. | Застосуй <i>permissive hypotension</i> – систолічний артеріальний тиск 80–90 мм рт.ст. |
| 5. | SAT \geq 80 мм рт.ст., при поєднанні з травмою ЦНС |
| 6. | Дотримуйся рестрикційного підходу при проведенні інфузії |
| 7. | Розглянь введення концентрату факторів згортання (PCC) |
| Відділення невідкладної допомоги (Приймальний покій) | |
| 1. | Оціни розміри і джерело кровотечі |
| 2. | Дій згідно правил <i>damage control surgery</i> |
| 3. | Моніторуй температуру |
| Операційний блок, відділення інтенсивної терапії | |
| 1. | Продовжуй введення транексамової кислоти 1 г кожні 8 годин |
| 2. | Моніторуй Hb, pH, рівень кальція і лактату |
| 3. | Оціни стан коагуляції (APTT, PT, INR, тромбоцити, тромбоеластографія) |
| 4. | Протокол масивної інфузії ME/СЗП/ТК=1:1:1 Гемоглобін мета – 70–90 г/л Фібриноген рівень > 150 мг/дл (концентрат або криопреципітат) Тромбоцити > 100 000/мл PCC (в основному при кровотечі, пов'язаної із застосуванням антагоністів вітаміну К) |

Література

- Ogura, T. Predicting the need for massive transfusion in trauma patients: the Traumatic Bleeding Severity Score [Text] / T. Ogura, Y. Nakamura, M. Nakano, Y. Izawa, M. Nakamura, K. Fujizuka et al. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2014. – Vol. 76, Issue 5. – P. 1243–1250. doi: 10.1097/ta.0000000000000200
- Rentas, F. The Armed Services Blood Program: blood support to combat casualty care 2001 to 2011 [Text] / F. Rentas, D. Lincoln, A. Harding, P. Maas, J. Giglio, R. Fryar et al. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2012. – Vol. 73. – P. 472–478. doi: 10.1097/ta.0b013e31827546e4
- Grottke, O. Coagulation management [Text] / O. Grottke // Current Opinion Critical Care. – 2012. – Vol. 18, Issue 6. – P. 641–646. doi: 10.1097/mcc.0b013e31828358e254
- Esmon, C. The protein C pathway [Text] / C. Esmon // Critical Care Medicine. – 2000. – Vol. 28. – P. 44–48. doi: 10.1097/00003246-200009001-00010
- Cohen, M. J. Critical role of active protein C with early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients [Text] / M. J. Cohen, M. Call, M. Nelson, C. S. Calfee, C. T. Esmon, K. Brohi, J. F. Pittet // Annals of Surgery. – 2012. – Vol. 255, Issue 2. – P. 379–385. doi: 10.1097/sla.0b013e318235d9e6
- Sperry, J. L. Characterization of the gender dimorphism after injury and hemorrhagic shock. Are hormonal differences responsible? [Text] / J. L. Sperry, A. B. Nathens, H. L. Frankel, S. L. Vanek, E. E. Moore, R. V. Maier, J. P. Minei // Critical Care Medicine. – 2008. – Vol. 36, Issue 6. – P. 1838–1845. doi: 10.1097/ccm.0b013e3181760c14
- Ley, E. J. Emergency department crystalloid resuscitation of 1.5 L or more is associated with increased mortality in elderly and nonelderly trauma patients [Text] / E. J. Ley, M. A. Clond, M. K. Srouf, M. Barnajian, J. Mirocha, D. R. Margulies, A. Salim // The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care. – 2011. – Vol. 70, Issue 2. – P. 398–400. doi: 10.1097/ta.0b013e318208f99b
- Trzebicki, J. Tromboelastometria – nowa metoda wspomagającą decyzje terapeutyczne w zaburzeniach hemostazy, oparta na tromboelastografii Harteta [Text] / J. Trzebicki i wsp. // Polski Merkurusz Lekarski. – 2009. – Vol. XXVII. – P. 85.
- Woźniak, D. Tromboelastografia, metoda szybkiej diagnostyki zaburzeń układu krzepnięcia [Text] / Woźniak, D. i wsp. // Anestezjologia Intensywna Terapia. – 2011. – Vol. 43. – P. 244.
- Holley, A. D. The procoagulopathy of trauma: to much, too late [Text] / A. D. Holley, M. C. Reade // Current Opinion in Critical Care. – 2013. – Vol. 19. – P. 578. doi: 10.1097/mcc.0000000000000032
- Lier, H. Coagulation management in multiple trauma: a systematic review [Text] / H. Lier, B. W. Böttiger, J. Hinkelbein, H. Krep, M. Bernhard // Intensive Care Medicine. – 2011. – Vol. 37, Issue 4. – P. 572–582. doi: 10.1007/s00134-011-2139-y
- Lichte, P. Damage control orthopedics: current evidence [Text] / P. Lichte, P. Kobbe, D. Dombroski, H. C. Pape // Current Opinion Critical Care. – 2012. – Vol. 18, Issue 6. – P. 647–650. doi: 10.1097/mcc.0b013e31828359fd57

13. Rosenfeld, J. V. Damage control neurosurgery [Text] / J. V. Rosenfeld // *Injury*. – 2004. – Vol. 35, Issue 7. – P. 655–660. doi: 10.1016/j.injury.2004.03.006
14. Rall, J. M. Comparison of novel hemostatic dressings with QuikClot combat gauze in a standardized swine model of uncontrolled hemorrhage [Text] / J. M. Rall, J. M. Cox, A. G. Songer, R. F. Cestero, J. D. Ross // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 75. – P. 150–156. doi: 10.1097/ta.0b013e318299d909
15. Kheirabadi, B. S. In vivo assessment of the Combat Ready Clamp to control junctional hemorrhage in swine [Text] / B. S. Kheirabadi, I. B. Terrazas, M. A. Hanson, J. F. Kragh, M. A. Dubick, L. H. Blackburne // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 74, Issue 5. – P. 1260–1265. doi: 10.1097/ta.0b013e31828cc983
16. Stinger, H. K. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital [Text] / H. K. Stinger, P. C. Spinella, J. G. Perkins, K. W. Grathwohl, J. Salinas, W. Z. Martini et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2008. – Vol. 64. – P. 79–85. doi: 10.1097/ta.0b013e318160a57b
17. Holcomb, J. B. Cryoprecipitate use in the PROM-MTT study [Text] / J. B. Holcomb, E. E. Fox, X. Zhang, N. White, C. E. Wade, B. A. Cotton et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 75. – P. 31–39. doi: 10.1097/ta.0b013e31828fa3ed
18. Wafaisade, A. Trauma Registry of DGU: Administration of fibrinogen concentrate in exsanguinating trauma patients is associated with improved survival at 6 hours but not at discharge [Text] / A. Wafaisade, R. Lefering, M. Maegele, T. Brockkamp, M. Mutschler, S. Lendemans et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 74, Issue 2. – P. 387–395. doi: 10.1097/ta.0b013e31827e2410
19. Schöchl, H. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate [Text] / H. Schöchl, U. Nienaber, G. Hofer, W. Voelckel, C. Jambor, G. Scharbert et. al. // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14, Issue 2. – P. 55. doi: 10.1186/cc8948
20. Joseph, B. Prothrombin complex concentrate: an effective therapy in reversing the coagulopathy of traumatic brain injury [Text] / B. Joseph, P. Hadjizacharia, H. Aziz, N. Kulvatunyou, A. Tang, V. Pandit et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 74, Issue 1. – P. 248–253. doi: 10.1097/ta.0b013e3182788a40
21. Joseph, B. Factor IX complex for the correction of traumatic coagulopathy [Text] / B. Joseph, A. Amini, R. S. Friese, M. Houdek, D. Hays, N. Kulvatunyou, J. Wynne, T. O’Keeffe, R. Latifi, P. Rhee // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – Vol. 72, Issue 4. – P. 828–834. doi: 10.1097/TA.0b013e318247c944
22. Brown, L. M. A high fresh frozen plasma: packed red blood cell transfusion ratio decreases mortality in all massively transfused trauma patients regardless of admission international normalized ratio [Text] / L. M. Brown, S. O. Aro, M. J. Cohen // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2011. – Vol. 71. – P. 358–363. doi: 10.1097/ta.0b013e318227f152
23. McCully, S. P. The International Normalized Ratio overestimates coagulopathy in stable trauma and surgical patients [Text] / S. P. McCully, L. J. Fabricant, N. R. Kunio, T. L. Groat, K. M. Watson, J. A. Differding et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 75, Issue 6. – P. 947–953. doi: 10.1097/ta.0b013e3182a9676c
24. Pidcode, H. F. Ten-year analysis of transfusion in Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom: increased plasma and platelet use correlates with improved survival [Text] / H. F. Pidcode, J. K. Aden, A. G. Mora, M. A. Borgman, P. C. Spinella, M. A. Dubick et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – Vol. 73. – P. 445–452. doi: 10.1097/ta.0b013e3182754796
25. Holcomb, J. B. Increased platelet: RBC ratios are associated with improved survival after massive transfusion [Text] / J. B. Holcomb, L. A. Zarzabal, J. E. Michalek, R. A. Kozar, P. C. Spinella, J. G. Perkins et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2011. – Vol. 71. – P. 318–328. doi: 10.1097/ta.0b013e318227edbb
26. Brown, L. M. A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients [Text] / L. M. Brown, M. S. Call, M. Margaret Knudson, M. J. Cohen // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2011. – Vol. 71. – P. 337–342. doi: /10.1097/ta.0b013e318227f67c
27. Rentas, F. The Armed Services Blood Program: blood support to combat casualty care 2001 to 2011 [Text] / F. Rentas, D. Lincoln, A. Harding, P. Maas, J. Giglio, R. Fryar et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – Vol. 73. – P. 472–478. doi: 10.1097/ta.0b013e31827546e4
28. Ho, A. M. Prevalence of survivor bias in observational studies on fresh frozen plasma: erythrocyte ratios in trauma requiring massive transfusion [Text] / A. M. Ho, P. W. Dion, J. H. H. Yeung, J. B. Holcomb, L. A. H. Critchley, C. S. H. Ng et. al. // *Anesthesiology*. – 2012. – Vol. 116, Issue 3. – P. 716–728. doi: 10.1097/aln.0b013e318245c47b
29. Davenport, R. Hemostatic effects of fresh frozen plasma may be maximal at red cell ratios of 1:2 [Text] / R. Davenport, N. Curry, J. Manson, H. De’Ath, A. Coates, C. Rourke // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2011. – Vol. 70, Issue 1. – P. 90–96. doi: 10.1097/ta.0b013e318202e486
30. Elterman, J. Resuscitation Outcomes Consortium Investigators: Transfusion of red blood cells in patients with a prehospital Glasgow Coma Scale score of 8 or less and no evidence of shock is associated with worse outcomes [Text] / J. Elterman, K. Brasel, S. Brown, E. Bulger, J. Christenson, J. D. Kerby // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 75, Issue 1. – P. 8–14. doi: 10.1097/ta.0b013e318298492e
31. Theusinger, O. M. Transfusion strategy in multiple trauma patients [Text] / O. M. Theusinger, P. Stein, D. R. Spahn // *Current Opinion Critical Care*. – 2014. – Vol. 20, Issue 6. – P. 646–655. doi: 10.1097/mcc.0000000000000152
32. Ryan, M. L. Initial hematocrit in trauma: a paradigm shift? [Text] / M. L. Ryan, C. M. Thorson, C. A. Otero, T. Vu, C. I. Schulman, A. S. Livingstone, K. G. Proctor // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – Vol. 72, Issue 1. – P. 54–59. doi: 10.1097/TA.0b013e31823d0f35
33. Rahbar, E. PROMMIT StudyGroup: Early resuscitation intensity as a surrogate for bleeding severity and

early mortality in the PROMMTT study [Text] / E. Rahbar, E. E. Fox, D. J. del Junco, J. A. Harvin, J. B. Holcomb, C. E. Wade et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 75. – P. 16–23. doi: 10.1097/ta.0b013e31828fa535

34. Repine, T. B. The use of fresh whole blood in massive transfusion [Text] / T. B. Repine, J. G. Perkins, D. S. Kauvar, L. Blackburne // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2006. – Vol. 60. – P. 59–69. doi: 10.1097/01.ta.0000219013.64168.b2

35. Cotton, B. A. Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration [Text] / B. A. Cotton, J. A. Harvin, V. Kostousouv, K. M. Minei, Z. A. Radwan, H. Schöchl et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – Vol. 73, Issue 2. – P. 365–370. doi: 10.1097/ta.0b013e31825c1234

36. Chapman, M. P. Fibrinolysis greater than 3 % is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy [Text] / M. P. Chapman, E. E. Moore, C. R. Ramos, A. Ghasabyan, J. N. Harr, T. L. Chin et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 75, Issue 6. – P. 961–967. doi: 10.1097/ta.0b013e3182aa9c9f

37. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H. et al.: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial [Text] / *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 23.

38. Morrison, J. J. Military application of tranexamic acid in Trauma Emergency resuscitation (MATTERs) study [Text] / J. J. Morrison // *Archives of Surgery*. – 2012. – Vol. 147, Issue 2. – P. 113. doi: 10.1001/archsurg.2011.287

39. Morrison, J. J. Association of cryoprecipitate and tranexamic acid with improved survival following wartime injury: findings from the MATTERs II Study [Text] / J. J. Morrison, J. D. Ross, J. J. Dubose, J. O. Jansen, M. J. Midwinter, T. E. Rasmussen // *JAMA Surgery*. – 2013. – Vol. 148, Issue 3. – P. 218. doi: 10.1001/jamasurg.2013.764

40. CRASH-2 Collaborators, Intracranial Bleeding Study: Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study) [Text] / *BMJ*. – 2011. – Vol. 343. – P. 3795

41. Eckert, M. J. Tranexamic acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting: the pediatric trauma and tranexamic acid study (PED-TRAX) [Text] / M. J. Eckert, T. M. Wertin, S. D. Tyner, D. W. Nelson, S. Izenberg, M. J. Martin // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2014. – Vol. 77, Issue 6. – P. 852–858. doi: 10.1097/ta.0000000000000443

42. Valle, E. J. Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? [Text] / E. J. Valle, C. J. Allen, R. M. Van Haren, J. M. Jouria, H. Li, A. S. Livingstone et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2014. – Vol. 76, Issue 6. – P. 1373–1378. doi: 10.1097/ta.0000000000000242

43. Theusinger, O. M. The inhibiting effect of factor XIII on hyperfibrinolysis [Text] / O. M. Theusinger // *Anesthesia & Analgesia*. – 2012. – Vol. 114, Issue 6. – P. 1149–1150. doi: 10.1213/ane.0b013e318252e9f1

44. Dutton, R. P. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy [Text] / R. P. Dutton, M. McCunn, M. Hyder, M. D'Angelo, J. O'Connor, J. R. Hess, T. M. Scalea // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2004. – Vol. 57, Issue 4. – P. 709–719. doi: 10.1097/01.ta.0000140646.66852.ab

45. Spinella, P. C. The effect of recombinant activated factor VII on mortality in combat-related casualties with severe trauma and massive transfusion [Text] / P. C. Spinella, J. G. Perkins, D. F. McLaughlin, S. E. Niles, K. W. Grathwohl, A. C. Beekley et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2008. – Vol. 64, Issue 2. – P. 286–294. doi: 10.1097/ta.0b013e318162759f

46. Boffard, K. D. NovoSeven Trauma Study Group: Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials [Text] / K. D. Boffard, B. Riou, B. Warren, P. I. T. Choong, S. Rizoli, R. Rossaint et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2005. – Vol. 59, Issue 1. – P. 8–18. doi: 10.1097/01.ta.0000171453.37949.b7

47. Hauser, C. J. CONTROL Study Group: Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage [Text] / C. J. Hauser, K. Boffard, R. Dutton, G. R. Bernard, M. A. Croce, J. B. Holcomb et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2010. – Vol. 69, Issue 3. – P. 489–500. doi: 10.1097/ta.0b013e3181edf36e

48. Cotton, B. A. Easter Association for the Surgery of Trauma Practice parametr Workgroup for Prehospital Fluid Resuscitation : Guidelines for prehospital fluid resuscitation in the injured patients [Text] / B. A. Cotton, R. Jerome, B. R. Collier, S. Khetarpal, M. Holevar, B. Tucker et. al. // *Journal of Trauma and acute Care Surgery*. – 2009. – Vol. 67, Issue 2. – P. 389–402. doi: 10.1097/ta.0b013e3181a8b26f

49. Duke, M. D. Restrictive fluid resuscitation in combination with damage control resuscitation: time for adaptation [Text] / M. D. Duke, C. Guidry, J. Guice, L. Stuke, A. B. Marr, J. P. Hunt et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – Vol. 73, Issue 3. – P. 674–678. doi: 10.1097/ta.0b013e318265ce1f

50. Hampton, D. A. PROMMTT Study Group: Prehospital intravenous fluid is associated with increased survival in trauma patients [Text] / D. A. Hampton, L. J. Fabricant, J. Differding, B. Diggs, S. Underwood, D. De La Cruz et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 75. – P. 9–15. doi: 10.1097/ta.0b013e318290cd52

51. Schnüriger, B. Crystalloids after primary colon resection and anastomosis at initial trauma laparotomy: excessive volumes are associated with anastomotic leakage [Text] / B. Schnüriger, K. Inaba, T. Wu, B. M. Eberle, H. Belzberg, D. Demetriades // *Journal of Trauma*. – 2011. – Vol. 70, Issue 3. – P. 603–610. doi: 10.1097/ta.0b013e3182092abb

52. Asehnoune, K. What's new in management of traumatic coagulopathy? [Text] / K. Asehnoune // *Intensive Care Medicine*. – 2014. – Vol. 40, Issue 11. – P. 1727–1730. doi: 10.1007/s00134-014-3388-3

References

1. Ogura, T., Nakamura, Y., Nakano, M., Izawa, Y., Nakamura, M., Fujizuka, K. et. al. (2014). Predicting the need for massive transfusion in trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 76 (5), 1243–1250. doi: 10.1097/ta.0000000000000200

2. Rentas, F., Lincoln, D., Harding, A., Maas, P., Giglio, J., Fryar, R. et. al. (2012). The Armed Services Blood Program.

Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 73, 472–478. doi: 10.1097/ta.0b013e31827546e4

3. Grottke, O. (2012). Coagulation management. *Current Opinion in Critical Care*, 18 (6), 641–646. doi: 10.1097/mcc.0b013e31828358e254

4. Esmon, C. (2000). The protein C pathway. *Critical Care Medicine*, 28, 44–48. doi: 10.1097/00003246-200009001-00010

5. Cohen, M. J., Call, M., Nelson, M., Calfee, C. S., Esmon, C. T., Brohi, K., Pittet, J. F. (2012). Critical Role of Activated Protein C in Early Coagulopathy and Later Organ Failure, Infection and Death in Trauma Patients. *Annals of Surgery*, 255 (2), 379–385. doi: 10.1097/sla.0b013e318235d9e6

6. Sperry, J. L., Nathens, A. B., Frankel, H. L., Vaneck, S. L., Moore, E. E., Maier, R. V., Minei, J. P. (2008). Characterization of the gender dimorphism after injury and hemorrhagic shock: Are hormonal differences responsible?*. *Critical Care Medicine*, 36 (6), 1838–1845. doi: 10.1097/ccm.0b013e3181760c14

7. Ley, E. J., Clond, M. A., Srour, M. K., Barnajian, M., Mirocha, J., Margulies, D. R., & Salim, A. (2011). Emergency Department Crystalloid Resuscitation of 1.5 L or More is Associated With Increased Mortality in Elderly and Nonelderly Trauma Patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 70(2), 398–400. doi:10.1097/ta.0b013e318208f99b

8. Trzebicki, J. i wsp. (2009). Tromboelastometria – nowa metoda wspomagającą decyzje terapeutyczne w zaburzeniach hemostazy, oparta na tromboelastografii Harteta. *Polski Merkuriusz Lekarski*, XXVII, 85.

9. Woźniak, D. i wsp. (2011). Tromboelastografia, metoda szybkiej diagnostyki zaburzeń układu krzepnięcia. *Anestezjologia Intensywna Terapia*, 43, 244.

10. Holley, A. D., Reade, M. C. (2013). The procoagulopathy of trauma: to much, too late. *Current Opinion in Critical Care*, 19, 578. doi: 10.1097/mcc.0000000000000032

11. Lier, H., Böttiger, B. W., Hinkelbein, J., Krep, H., & Bernhard, M. (2011). Coagulation management in multiple trauma: a systematic review. *Intensive Care Medicine*, 37(4), 572–582. doi:10.1007/s00134-011-2139-y

12. Lichte, P., Kobbe, P., Dombroski, D., Pape, H. C. (2012). Damage control orthopedics: current evidence. *Current Opinion in Critical Care*, 18 (6), 647–650. doi: 10.1097/mcc.0b013e31828359fd57

13. Rosenfeld, J. V. (2004). Damage control neurosurgery. *Injury*, 35 (7), 655–660. doi: 10.1016/j.injury.2004.03.006

14. Rall, J. M., Cox, J. M., Songer, A. G., Cestero, R. F., Ross, J. D. (2013). Comparison of novel hemostatic dressings with QuikClot combat gauze in a standardized swine model of uncontrolled hemorrhage. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75, 150–156. doi: 10.1097/ta.0b013e318299d909

15. Kheirabadi, B. S., Terrazas, I. B., Hanson, M. A., Kragh, J. F., Dubick, M. A., Blackburn, L. H. (2013). In vivo assessment of the Combat Ready Clamp to control junctional hemorrhage in swine. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 74 (5), 1260–1265. doi: 10.1097/ta.0b013e31828cc983

16. Stinger, H. K., Spinella, P. C., Perkins, J. G., Grathwohl, K. W., Salinas, J., Martini, W. Z. et al. (2008). The Ratio of Fibrinogen to Red Cells Transfused Affects Survival in Casualties Receiving Massive Transfusions at an Army Combat

Support Hospital. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 64, 79–85. doi: 10.1097/ta.0b013e318160a57b

17. Holcomb, J. B., Fox, E. E., Zhang, X., White, N., Wade, C. E., Cotton, B. A. et al. (2013). Cryoprecipitate use in the PROMMTT study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75, 31–39. doi: 10.1097/ta.0b013e31828fa3ed

18. Wafaisade, A., Lefering, R., Maegele, M., Brockamp, T., Mutschler, M., Lendemans, S. et al. (2013). Trauma Registry of DGU: Administration of fibrinogen concentrate in exsanguinating trauma patients is associated with improved survival at 6 hours but not at discharge. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 74 (2), 387–395. doi: 10.1097/ta.0b013e31827e2410

19. Schöchl, H., Nienaber, U., Hofer, G., Voelckel, W., Jambor, C., Scharbert, G. et al. (2010). Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM®)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Critical Care*, 14 (2), 55. doi: 10.1186/cc8948

20. Joseph, B., Hadjizacharia, P., Aziz, H., Kulvatunyou, N., Tang, A., Pandit, V. et al. (2013). Prothrombin complex concentrate: an effective therapy in reversing the coagulopathy of traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 74 (1), 248–253. doi: 10.1097/ta.0b013e3182788a40

21. Joseph, B., Amini, A., Friese, R. S., Houdek, M., Hays, D., Kulvatunyou, N., Wynne, J., O’Keeffe, T., Latifi, R., Rhee, P. (2012). Factor IX complex for the correction of traumatic coagulopathy. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72 (4), 828–834. doi: 10.1097/TA.0b013e318247c944

22. Brown, L. M., Aro, S. O., Cohen, M. J. (2011). A High Fresh Frozen Plasma: Packed Red Blood Cell Transfusion Ratio Decreases Mortality in All Massively Transfused Trauma Patients Regardless of Admission International Normalized Ratio. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 71, 358–363. doi: 10.1097/ta.0b013e318227f152

23. McCully, S. P., Fabricant, L. J., Kunio, N. R., Gro-at, T. L., Watson, K. M., Differding, J. A. et al. (2013). The International Normalized Ratio overestimates coagulopathy in stable trauma and surgical patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75 (6), 947–953. doi: 10.1097/ta.0b013e3182a9676c

24. Pidcoke, H. F., Aden, J. K., Mora, A. G., Borgman, M. A., Spinella, P. C., Dubick, M. A. et al. (2012). Ten-year analysis of transfusion in Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73, 445–452. doi: 10.1097/ta.0b013e3182754796

25. Holcomb, J. B., Zarzabal, L. A., Michalek, J. E., Kozar, R. A., Spinella, P. C., Perkins, J. G. et al. (2011). Increased Platelet:RBC Ratios Are Associated With Improved Survival After Massive Transfusion. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 71, 318–328. doi: 10.1097/ta.0b013e318227edbb

26. Brown, L. M., Call, M. S., Margaret Knudson, M., Cohen, M. J. (2011). A Normal Platelet Count May Not Be Enough: The Impact of Admission Platelet Count on Mortality and Transfusion in Severely Injured Trauma Patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 71, 337–342. doi: 10.1097/ta.0b013e318227f67c

27. Rentas, F., Lincoln, D., Harding, A., Maas, P., Giglio, J., Fryar, R. et al. (2012). The Armed Services Blood

Program. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73, 472–478. doi: 10.1097/ta.0b013e31827546e4

28. Ho, A. M.-H., Dion, P. W., Yeung, J. H. H., Holcomb, J. B., Critchley, L. A. H., Ng, C. S. H. (2012). Prevalence of Survivor Bias in Observational Studies on Fresh Frozen Plasma. *Anesthesiology*, 116 (3), 716–728. doi: 10.1097/aln.0b013e318245c47b

29. Davenport, R., Curry, N., Manson, J., De'Ath, H., Coates, A., Rourke, C. et. al. (2011). Hemostatic Effects of Fresh Frozen Plasma May be Maximal at Red Cell Ratios of 1:2. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 70 (1), 90–96. doi: 10.1097/ta.0b013e318202e486

30. Elterman, J., Brasel, K., Brown, S., Bulger, E., Christenson, J., Kerby, J. D. (2013). Transfusion of red blood cells in patients with a prehospital Glasgow Coma Scale score of 8 or less and no evidence of shock is associated with worse outcomes. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75 (1), 8–14. doi: 10.1097/ta.0b013e318298492e

31. Theusinger, O. M., Stein, P., Spahn, D. R. (2014). Transfusion strategy in multiple trauma patients. *Current Opinion in Critical Care*, 20 (6), 646–655. doi: 10.1097/mcc.0000000000000152

32. Ryan, M. L., Thorson, C. M., Otero, C. A., Vu, T., Schulman, C. I., Livingstone, A. S., Proctor, K. G. (2012). Initial hematocrit in trauma: a paradigm shift? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72 (1), 54–59. doi: 10.1097/TA.0b013e31823d0f35

33. Rahbar, E., Fox, E. E., del Junco, D. J., Harvin, J. A., Holcomb, J. B., Wade, C. E. et. al. (2013). PROMMIT StudyGroup: Early resuscitation intensity as a surrogate for bleeding severity and early mortality in the PROMMTT study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75, 16–23. doi: 10.1097/ta.0b013e31828fa535

34. Repine, T. B., Perkins, J. G., Kauvar, D. S., Blackborne, L. (2006). The Use of Fresh Whole Blood in Massive Transfusion. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 60, 59–69. doi: 10.1097/01.ta.0000219013.64168.b2

35. Cotton, B. A., Harvin, J. A., Kostousou, V., Minei, K. M., Radwan, Z. A., Schöchl, H. et. al. (2012). Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73 (2), 365–370. doi: 10.1097/ta.0b013e31825c1234

36. Chapman, M. P., Moore, E. E., Ramos, C. R., Ghasabyan, A., Harr, J. N., Chin, T. L. et. al. (2013). Fibrinolysis greater than 3 % is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75 (6), 961–967. doi: 10.1097/ta.0b013e3182aa9c9f

37. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H. et al.: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial (2010). *Lancet*, 376, 23.

38. Morrison, J. J. (2012). Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Archives of Surgery*, 147 (2), 113. doi: 10.1001/archsurg.2011.287

39. Morrison, J. J., Ross, J. D., Dubose, J. J., Jansen, J. O., Midwinter, M. J., Rasmussen, T. E. (2013). Association of

Cryoprecipitate and Tranexamic Acid With Improved Survival Following Wartime Injury. *JAMA Surgery*, 148 (3), 218. doi: 10.1001/jamasurg.2013.764

40. CRASH-2 Collaborators, Intracranial Bleeding Study: Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study) (2011). *BMJ*, 343, 3795

41. Eckert, M. J., Wertin, T. M., Tyner, S. D., Nelson, D. W., Izenberg, S., Martin, M. J. (2014). Tranexamic acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 77 (6), 852–858. doi: 10.1097/ta.0000000000000443

42. Valle, E. J., Allen, C. J., Van Haren, R. M., Jouria, J. M., Li, H., Livingstone, A. S. et. al. (2014). Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 76 (6), 1373–1378. doi: 10.1097/ta.0000000000000242

43. Theusinger, O. M. (2012). The Inhibiting Effect of Factor XIII on Hyperfibrinolysis. *Anesthesia & Analgesia*, 114(6), 1149–1150. doi:10.1213/ane.0b013e318252e9f1

44. Dutton, R. P., McCunn, M., Hyder, M., D'Angelo, M., O'Connor, J., Hess, J. R., Scalea, T. M. (2004). Factor VIIa for Correction of Traumatic Coagulopathy. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 57 (4), 709–719. doi:10.1097/01.ta.0000140646.66852.ab

45. Spinella, P. C., Perkins, J. G., McLaughlin, D. F., Niles, S. E., Grathwohl, K. W., Beekley, A. C. et. al. (2008). The Effect of Recombinant Activated Factor VII on Mortality in Combat-Related Casualties With Severe Trauma and Massive Transfusion. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 64 (2), 286–294. doi: 10.1097/ta.0b013e318162759f

46. Boffard, K. D., Riou, B., Warren, B., Chong, P. I. T., Rizoli, S., Rossaint, R. et. al. (2005). NovoSeven Trauma Study Group: Recombinant Factor VIIa as Adjunctive Therapy for Bleeding Control in Severely Injured Trauma Patients: Two Parallel Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trials. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 59 (1), 8–18. doi: 10.1097/01.ta.0000171453.37949.b7

47. Hauser, C. J., Boffard, K., Dutton, R., Bernard, G. R., Croce, M. A., Holcomb, J. B. et. al. (2010). Results of the CONTROL Trial: Efficacy and Safety of Recombinant Activated Factor VII in the Management of Refractory Traumatic Hemorrhage. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 69 (3), 489–500. doi: 10.1097/ta.0b013e3181edf36e

48. Cotton, B. A., Jerome, R., Collier, B. R., Khetarpal, S., Holevar, M., Tucker, B. et. al. (2009). Guidelines for Prehospital Fluid Resuscitation in the Injured Patient. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 67 (2), 389–402. doi: 10.1097/ta.0b013e3181a8b26f

49. Duke, M. D., Guidry, C., Guice, J., Stuke, L., Marr, A. B., Hunt, J. P. et. al. (2012). Restrictive fluid resuscitation in combination with damage control resuscitation. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73 (3), 674–678. doi: 10.1097/ta.0b013e318265ce1f

50. Hampton, D. A., Fabricant, L. J., Differding, J., Diggs, B., Underwood, S., De La Cruz, D. et. al. (2013). Pre-

hospital intravenous fluid is associated with increased survival in trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75, 9–15. doi: 10.1097/ta.0b013e318290cd52

51. Schnüriger, B., Inaba, K., Wu, T., Eberle, B. M., Belzberg, H., Demetriades, D. (2011). Crystalloids After Primary Colon Resection and Anastomosis at Initial Trauma Lap-

arotomy: Excessive Volumes Are Associated With Anastomotic Leakage. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 70 (3), 603–610. doi: 10.1097/ta.0b013e3182092abb

52. Asehnoune, K., Faraoni, D., Brohi, K. (2014). What's new in management of traumatic coagulopathy? *Intensive Care Medicine*, 40 (11), 1727–1730. doi: 10.1007/s00134-014-3388-3

Дата надходження рукопису 18.03.2015

Збігнєв Рибіцкий, Клініка анестезіології та інтенсивної терапії, Військовий медичний інститут в Варшаві, ul. Szaserów, 128, Warszawa mazowieckie, Polska, 04-141