

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
katedra biologických a lékařských věd

**Intenzivní medicína II - Život ohrožující krvácení
a hemoragický šok**

(diplomová práce)

Konzultant diplomové práce: prim. MUDr. Pavel Dostál, Ph.D.

Vedoucí diplomové práce: PhDr. Zdeňka Kudláčková, Ph.D.

Hradec Králové, 2012

Tereza Neuwirthová

„Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

Datum:

podpis:

Poděkování:

Děkuji paní PhDr. Zdeňce Kudláčkové, Ph.D. a panu prim. MUDr. Pavlu Dostálovi, Ph.D. za vstřícnost, podporu, cenné rady a především za čas strávený konzultacemi a úpravami diplomové práce.

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK.....	11
1. ÚVOD.....	13
2. ZADÁNÍ PRÁCE.....	14
3. HLAVNÍ ČÁST.....	15
3.1 ZÁSTAVA KRVÁCENÍ.....	15
3.1.1 Úvod.....	15
3.1.2 Fyziologie krevního srážení.....	15
3.1.3 Populace buněk ovlivňujících hemostázu.....	16
3.1.4 Vlastnosti cévní stěny.....	16
3.1.5 Von Willebrandova nemoc.....	17
3.1.6 Vnější systém.....	17
3.1.7 Vnitřní systém.....	17
3.1.8 Nový model koagulace.....	18
3.1.9 Inhibitory koagulačních faktorů.....	18
3.1.10 Fibrinolýza.....	19
3.2 ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ KRVÁCENÍ.....	20
3.2.1 Úvod.....	20
3.2.2 Epidemiologie.....	21
3.2.3 Patofyziologie život ohrožujícího krvácení, časná koagulopatie.....	21
3.2.4 Odhad velikosti krevní ztráty.....	21
3.2.5 Akutní koagulopatie spojená s život ohrožujícím krvácením – vyvolávající faktory.....	22
3.2.6 Mechanismus vzniku akutní koagulopatie.....	25
3.2.7 Diagnostika akutní koagulopatie.....	25
3.2.8 Léčba život ohrožujícího krvácení.....	25
3.2.8.1 Úvod.....	25
3.2.8.2 Chirurgická léčba.....	26
3.2.8.3 Alternativní postupy.....	26
3.2.8.4 Hemostatické přípravky užívané k lokální léčbě.....	26
3.2.8.5 Kyslíková terapie.....	27

3.2.8.6	Tekutinová terapie	27
3.2.8.7	Způsoby podání tekutin.....	28
3.2.8.8	Náhradní roztoky	28
3.2.8.9	Léčivé přípravky z lidské krve.....	38
3.2.8.10	Transfúzní reakce.....	65
3.3	POPORODNÍ ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ KRVÁCENÍ.....	71
3.3.1	Úvod.....	71
3.3.2	Definice.....	71
3.3.3	Epidemiologie	71
3.3.4	Příčiny peripertálního život ohrožujícího krvácení.....	71
3.3.5	Léčba peripartálního krvácení.....	74
3.3.6	Léky ovlivňující děložní tonus.....	77
3.4	DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULACE, KONSUMPČNÍ KOAGULOPATIE.....	79
3.4.1	Úvod.....	79
3.4.2	Jaterní onemocnění a diseminovaná intravaskulární koagulace	79
3.4.3	Diagnóza diseminované intravaskulární koagulace	79
3.4.4	Patogeneze diseminované intravaskulární koagulace	80
3.4.5	Stádia diseminované intravaskulární koagulace.....	82
3.4.6	Akutní a chronická diseminovaná intravaskulární koagulace	82
3.4.7	Diseminovaná intravaskulární koagulace v těhotenství.....	83
3.4.8	Diagnóza diseminované intravaskulární koagulace v těhotenství	83
3.4.9	Léčba diseminované intravaskulární koagulace v těhotenství.....	83
3.4.10	Léčba diseminované intravaskulární koagulace	84
3.5	ŠOK.....	86
3.5.1	Diagnóza.....	86
3.5.2	Patofyziologie šoku.....	86
3.5.3	Etiologie šokových stavů.....	88
3.5.4	Hemoragický šok.....	88
3.5.5	Diagnostika hemoragického šoku	88
3.5.6	Příčiny hemoragického šoku.....	88

3.5.7	<i>Patofyziologie hemoragického šoku</i>	89
3.5.8	<i>Typy hemoragického šoku</i>	89
3.5.9	<i>Léčba šoku</i>	89
3.5.9.1	Úvod	89
3.5.9.2	Monitorování nemocných v šoku.....	89
3.5.9.3	Přednemocniční opatření hypovolemického šoku.....	92
3.5.9.4	Nemocniční opatření hypovolemického šoku	92
4.	ZÁVĚR	94
5.	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	96

ABSTRAKT

AUTORKA: Tereza Neuwirthová

NÁZEV PRÁCE: Intenzivní medicína II – Život ohrožující krvácení a hemoragický šok

FORMA: Diplomová práce

NÁZEV ŠKOLY: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

STUDIJNÍ OBOR: Farmacie

KLÍČOVÁ SLOVA: Život ohrožující krvácení, koagulopatie, nahradní roztoky, transfúzní přípravky, krystaloidy, diseminovaná intravaskulární koagulace, šok, peripartální krvácení

CÍL: Cílem práce bylo shromáždit a analyzovat současné informace o patofyziologii a možnostech léčby život ohrožujícího krvácení, se zaměřením zejména na tekutinovou terapii šoku a prevenci a léčbu poruch koagulace při hemoragickém šoku.

HLAVNÍ POZNATKY: Život ohrožující krvácení často vzniká při polytraumatech a ve spojitosti s porodem. Je spojeno s řadou komplikací. Obnovení hemostatických mechanismů zahrnuje nápravu hypotermie, acidósy a dalších parametrů homeostázy. Nedílnou součástí postupů podpory koagulace je kontrola zdroje krvácení, náhrada cirkulujícího objemu a podpora orgánových funkcí. Cílem těchto opatření je zabránit rozvoji hemoragického šoku, spojeného s multiorgánovým selháním.

K široce používaným prostředkům k podpoře koagulace patří čerstvě zmražená plazma, koncentráty trombocytů, transfúzní přípravky s obsahem fibrinogenu a koncentráty koagulačních faktorů. Z posledně zmiňovaných v České republice na významu nabývá přípravek NovoSeven® a Prothromplex. Své místo mají i nahradní roztoky, které slouží k rychlému doplnění intravaskulárního objemu. Jejich podání je často spojeno s diluční koagulopatií. U peripartálního krvácení mají široké využití nefarmakologické postupy léčby (bimanuální stlačení dělohy, děložní tamponáda, balónová tamponáda, selektivní arteriální embolizace).

ZÁVĚRY: Život ohrožující krvácení je aktuálním problémem. Doporučené postupy pro život ohrožujícího krvácení se stále mění. Přispívají k tomu zkušenosti

s novými přípravky. Přístup k řešení konkrétních případů se může lišit, vzhledem k závažnosti poranění, věku či současné medikaci.

ABSTRACT

AUTHOR: Tereza Neuwirthová

TITLE: Intensive medicine II – Life threatening bleeding and hemorrhagic shock

FORM: Master Thesis

NAME OF UNIVERSITY: Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

DEGREE: Pharmacy

KEY WORDS: Life threatening bleeding, coagulopathy, alternative solutions, transfusion preparations, crystalloid, disseminated intravascular coagulation, shock, peripartum bleeding

GOAL: The goal of thesis was to gather and analyse current information about pathophysiology and life threatening bleeding treatment options with focus on liquid shock treatment, prevention and treatment for coagulation disorder during hemorrhagic shock.

MAIN FINDINGS: Life threatening bleeding often comes of polytrauma and in relation to childbirth. It is connected with many complications. Restoring of hemostatic mechanisms includes correction of hypothermia, acidosis and other homeostasis parameters. Bleeding source examination, circulating volume substitution and support of organic functions are inseparable part of methods to support coagulation. The goal of these measures is to prevent the progress of hemorrhagic shock related to multi-organ failure.

Fresh frozen plasma, thrombocyte concentrates, transfusion preparations containing fibrinogen and coagulation factors concentrates are widely used means to support coagulation. From the last-named preparations NovoSeven® and Prothromplex have a rising importance in the Czech Republic. Alternative solutions which function as fast refill of intravascular volume also have their place. Their application is often connected to dilution coagulopathy. Non-pharmacological methods of treatment have a broad use in peripartum bleeding (bimanual compression of the uterus, uterine tamponade, balloon tamponade, selective arterial embolization).

CONCLUSION: Life threatening bleeding is a present issue. Recommended methods dealing with life threatening bleeding are constantly changing. The experience with new preparations contributes to that. The approach to resolve specific cases can be different considering a seriousness of injury, age or current medication.

SEZNAM ZKRATEK

aPTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas (<i>activated partial thromboplastine time</i>)
BV	krevní objem (<i>blood volume</i>)
CT	počítačová tomografie (<i>computed tomography</i>)
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulace (<i>disseminated intravascular coagulation</i>)
EKG	elektrokardiografické vyšetření
ERY	erytrocyty
FDP	fibrin degradační produkty (<i>fibrin degradation products</i>)
FFP	čerstvě zmražená plazma
FII	koagulační faktor II
FIX	koagulační faktor IX
FN	fibrinogen
FV	koagulační faktor V
FVa	koagulační aktivovaný faktor V
FVII	koagulační faktor VII
FVIIa	koagulační aktivovaný faktor VII
FVIII	koagulační faktor VIII
FX	koagulační faktor X
FXa	koagulační aktivovaný faktor X
FXI	koagulační faktor XI
FXII	koagulační faktor XII
FXIIa	koagulační aktivovaný FXII
HELLP	hemolýza, zvýšené jaterní enzymy, nízký počet destiček (<i>hemolysis, elevated liver-enzymes, low platelets</i>)
HES	hydroxyethylškrob (<i>hydroxyethylstarch</i>)
HLA	lidský leukocytární antigen (<i>human leukocyte antigen</i>)
i.v.	nitrožilní (<i>intravenous</i>)
INR	mezinárodní normalizační poměr (<i>international normalization ratio</i>)
IU	mezinárodní jednotky (<i>international units</i>)
KF	koagulační faktory

KP	kryoprecipitát
KRY	krystaloidní roztoky
MAP	střední arteriální tlak (<i>mean arterial pressure</i>)
MS	molární substituce
MW	molekulová hmotnost
PAI-1	plazminogenový aktivátor inhibitor
PCC	prothrombin komplex koncentrát (<i>protrombin complex concentrate</i>)
PK	plná krev
PPH	peripartální krvácení (<i>periparthal hemorrhage</i>)
PT	protrombinový čas (<i>prothrombine time</i>)
PTT	parciální tromboplastinová čas (<i>partial tromboplastin time</i>)
RES	retikuloendotelový systém
rFVIIa	rekombinantní aktivovaný FVII
TAFI	trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy (<i>thrombine activated fibrinolysis inhibitor</i>)
TF	tkáňový faktor
TMC	trombocyty
TP	transfúzní přípravky
t-PA	tkáňový plazminový aktivátor
TRALI	zranění plic související s transfúzí (<i>transfusion related acute lung injury</i>)
TU	transfúzní jednotka (<i>transfusion unite</i>)
vWF	von Willebrandův faktor
ŽOK	život ohrožující krvácení

1. ÚVOD

Život ohrožující krvácení je jednou z nejčastějších příčin úmrtí na světě a objevuje se často i ve vyspělých zemích.

Posttraumatické vykrvácení je nejčastějším důvodem úmrtí v souvislosti s tvz. polytraumaty. Jedná se o poranění dvou a více orgánů nebo systému, z nich alespoň jedno, nebo jejich vzájemná kombinace bezprostředně ohrožuje poraněného na životě. Když má pacient rozvinutou koagulopatii, již při příjmu do nemocnice, zvyšuje pravděpodobnost jeho úmrtí čtyřikrát. Pozdní smrtnost nemocných s polytraumatem je dnes méně častá a je způsobena obvykle multiorgánovým selháním.

Na následky polytraumat umírá v Evropě ročně milion lidí. Život ohrožujícím krvácením jsou ohroženi také pacienti podstupující operace a ženy při porodu. V České republice zemře na peripertální krvácení 10-15 žen za rok, dalších 100-150 žen je ohroženo krvácením na životě a mnohdy má i celoživotní následky.

Život ohrožující krvácení často vyústí ve vznik diseminované intravaskulární koagulopatie, která může být doprovázena až rozvojem šoku.

Léčba život ohrožujícího krvácení není jednoduchá a je spojena s řadou komplikací. V současné době se klade důraz na odhalení dalších aspektů patofyziologie rozvoje těchto stavů, s cílem odhalit nové možnosti léčby život ohrožujících krvácení.

2. ZADÁNÍ PRÁCE

Cílem práce bylo shromáždit a analyzovat současné informace o patofyziologii a možnostech léčby život ohrožujících krvácení se zaměřením na tekutinovou terapii šoku a prevenci a léčbu poruch koagulace při hemoragickém šoku.

3. HLAVNÍ ČÁST

3.1 ZÁSTAVA KRVÁCENÍ

3.1.1 Úvod

Hemostatické mechanismy plní řadu úloh. Zaručují proudění krve v cévách v kapalném stavu, zabraňují ztrátám krve při zranění a po zhojení odstraňují hemostatickou zátku. Za fyziologických podmínek vždy existuje rovnovážný stav mezi prokoagulačními a antikoagulačními faktory.

Procesu koagulace se účastní enzymatické kaskády, jejich inhibitory, cévní stěna i buněčné složky. Fibrinogen (FN) je důležitější pro hemostázu na straně žilní, naopak pro tepenné krvácení je významnější shlukování trombocytů (TMC) (SEIDLOVÁ, 2010).

Prekalikrein a faktory II (FII), VII (FVII), IX (FIX), X (FX), XI (FXI) a XII (FXII) získají po rozštěpení enzymovou aktivitu a řadí se mezi **serinové protézy**. Další koagulační faktory (KF), (především faktor VIII (FVIII), faktor V (FV) a vysokomolekulární kininogen) patří mezi **kofaktory**. Pro proces srážení je nezbytný FN, který pomocí trombinu vytváří fibrinovou síť.

3.1.2 Fyziologie krevního srážení

Při poranění cévy dochází rychle k vasokonstrikci a přilnavosti TMC k porušenému endotelu. Tyto procesy se označují jako **primární hemostáza**.

K vasokonstrikci cévy vede stresová aktivace sympatiku a uvolnění vazoaktivních látek z aktivovaných TMC.

Porušený endotel zpřístupňuje kolagen, von Willebrandův faktor (vWF) a tkáňový faktor (TF). K produkci TF cévním endotelem mohou přispívat zánětlivé cytokíny, endotoxiny a růstové faktory (SEIDLOVÁ, 2010). vWF se váže na kolagen. Podtupuje konformační změny, TMC se k němu prostřednictvím membránového glykoproteinu Ib vážou a aktivují se. Jejich tvar se mění z diskovitého na sférický. Vápník se z nitrobuněčných částí vyplavuje do cytoplazmy. Konaformační změny v glykoproteinu IIb/IIIa dovolují další vazbu k vWF a FN. Vzniká destičkový trombus (LAFFAN, MANNING, 2001). Aktivace glykoproteinu IIb/IIIa je cílovým mechanismem pro všechny aktivační procesy TMC.

3.1.3 Populace buněk ovlivňujících hemostázu

Hemostázu ovlivňují TMC, dále granulocyty, monocyty a makrofágy, erythrocyty (ERY) a lymfocyty.

Mezi nejvýznamnější funkce TMC patří přilnavost k porušené cévní stěně, shlukování a schopnost uvolňovat mediátory, které přispívají k zástavě krvácení. Na povrchu TMC a mikročástic z nich odvozených probíhají interakce faktorů i inhibitorů koagulační kaskády v komplexech s fosfolipidy a vápenatými ionty. TMC zapřičiňují smršťování koagula, což je důležité pro účinnou hemostázu.

Významný je metabolismus eikosanoidů. Po odštěpení kyseliny arachidonové z buněčné membrány TMC se pomocí lipoxygenázy přeměňuje buď na leukotrieny nebo působením cyklooxygenázy na cyklické endoperoxidy. Z nich se stávají buď prostacyklíny nebo tromboxany. TMC preferují metabolismus na tromboxany. Ty vyvolávají proagregační a vasokonstrikční účinek.

Kolagen, adenosindifosfát, tromboxan, trombin, adrenalin a serotonin reagují s určitými membránovými receptory TMC a zesilují jejich shlukování. K uvolnění některých koagulačních působků přispívají kontraktilní děje TMC, které vyvolají vypuzení obsahu skladovacích granulí obsažených v cytosolu.

3.1.4 Vlastnosti cévní stěny

Endotelie syntetizují, hromadí, exprimují nebo sekretují velké množství prokoagulačních, proagregačních a vasokonstrikčních působků na straně jedné (vWF, angiotensin II, endotelin, tromboxan) a antikoagulačních, antiagregačních a vasodilatačních působků na straně druhé (oxid dusnatý, prostacyklin).

Buňky endotelu dále produkují trombomodulin a protein S.

Enzym adenosindifosfatáza pochází z dvojvrstvy membránových lipidů endotelií a odbourává mimobuněčný adenosindifosfát, který stimuluje shlukování TMC.

Endotel je místem syntézy tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA) – má antitrombotické působení a inhibitoru tkáňového aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1) – má protrombotické působení. t-PA se uvolňuje při poranění nebo nedostatečném prokrvení cévy.

t-PA, plazminogenový aktivátor urokinázového typu a plazminogen vážou endotelové buňky.

Subendotel má heparin proteoglykany. Ty se vážou k antitrombinu a zvyšují jeho inhibiční aktivitu k trombinu, FIX, FX a FXI.

3.1.5 Von Willebrandova nemoc

Postihuje 3-4 případy na 100 000 obyvatel (ANDĚL ET AL., 2001). Projevuje se defekty vWF, který slouží jako nosič FVIII. Zajišťuje mu tím dlouhý poločas. vWF vzniká z 85 % v endotelu, 15 % se tvoří v megakaryocytech.

3.1.6 Vnější systém

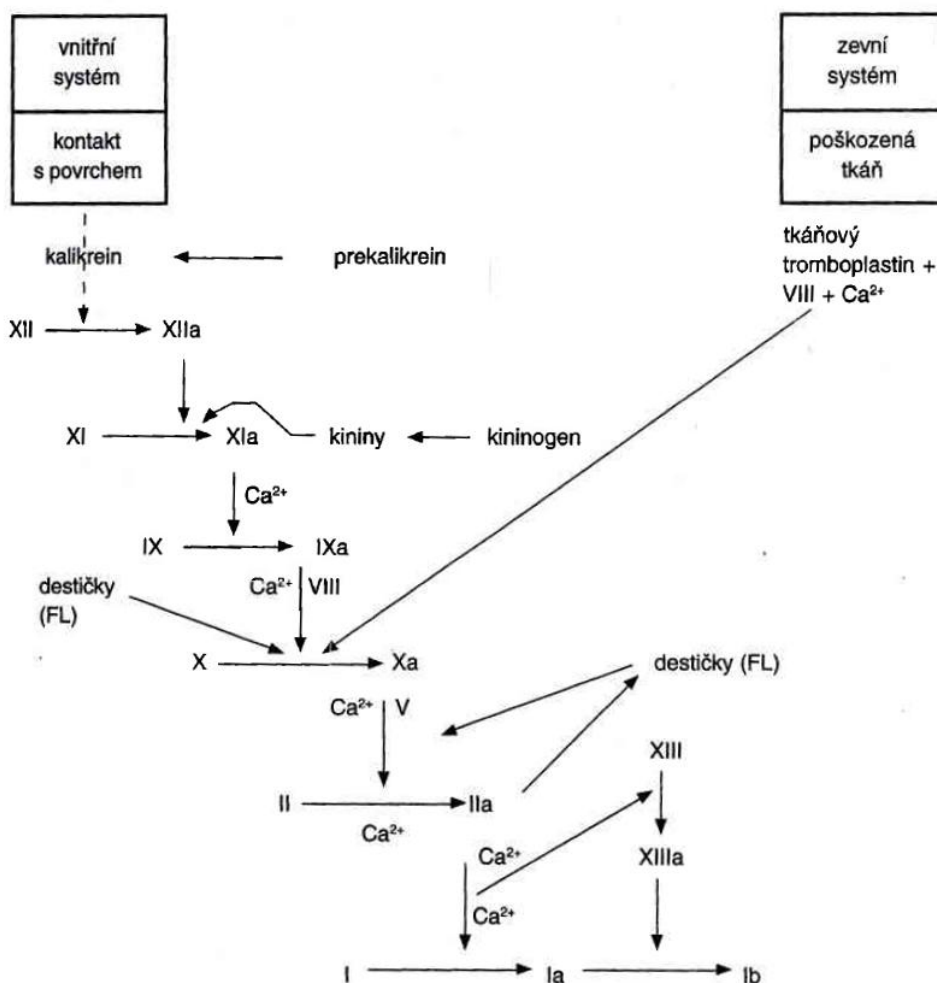
Důležitou roli v něm hraje TF. TF je receptorový protein, najdeme ho v mnoha tkáních. Z nich se uvolňuje při poranění. Vytváří komplex s aktivovaným faktorem VII (FVIIa). Malé množství FVIIa se nachází už v krevní cirkulaci. Komplex TF a FVIIa dále přispívá k autokatalytické reakci FVII na FVIIa. Vytvořený komplex má za úkol aktivovat FIX a FX. Toto popisuje **fázi iniciace**, která zahajuje koagulační proces. Rovněž aktivovaný faktor X (FXa) přispívá pozitivní zpětnou vazbou k autokatalýze FVII na FVIIa. FVII může být také aktivován aktivovaným FXII (FXIIa) z vnitřního systému.

3.1.7 Vnitřní systém

Aktivuje se na negativně nabitým povrchu. Endotelové buňky i TMC mají záporný náboj a obsahují specifický receptor pro FXI. Vnitřní systém představuje složitou interakci, do které se zapojuje FXII, vysokomolekulární kininogen, prekalikrein/kalikrein a FXI. Vysokomolekulární kininogen usnadňuje připojení prekalikreinu a FXI k záporně nabitému povrchu. Aktivovaný faktor IX a FVIII se za přispění vápenatých iontů vážou na povrch záporně nabitě fosfolipidové membrány. Tvoří tzv. vnitřní tenázu. Navázáním FX na vnitřní tenázu se tento faktor přemění na FXa. FVIII mnohonásobně urychluje aktivaci FX. Dochází k **propagační fázi** krevního srážení spojené s mohutným vznikem trombinu. „Trombinová exploze“ přeměňuje FN na fibrin (SEIDLOVÁ, 2010).

Cestou FXIIa, prekalikreinu, kalikreinu, vysokomolekulárního kininogenu a kininů působí vazoaktivní kininogenový systém. Bradykinin se uvolňuje z vysokomolekulárního kininogenu. Aktivuje fosfolipázu A2.

Cesta vnitřního systému aktivuje fibrinolýzu.



Obr. č. 1 – Koagulační pochody (ANDĚL ET AL., 2001)

3.1.8 Nový model koagulace

Předpokládá společnou koagulační cestu, při které hraje důležitou roli FVIIa (HOLUB ET AL., 2005). Oba systémy jsou vzájemně provázané a mohou se aktivovat navzájem. Stýkají se při aktivaci FX (NOVOTNÝ, 2001). Aktivovaný faktor V (FVa) a FXa tvoří protrombinázový komplex uchycením na fosfolipidy. Dojde k přeměně protrombinu na trombin. Trombin působí místním efektem v membráně nebo má schopnost uvolnit se do krve a zesilovat celý srážecí proces – **amplifikační fáze** krevního srážení (NOVOTNÝ, 2001). Aktivuje FVIII, FV FXI, TMC a FIX.

3.1.9 Inhibitory koagulačních faktorů

Kaskáda krevního srážení se při poškození cévního řečiště odehrává velmi rychle. Protože by mohlo dojít k nechtěnému uzávěru řečiště, musí být zajištěno, že se

koagulum bude tvořit jen tam, kde je potřebné. Inhibitory KF chrání nepoškozené cévy proti trombóze.

Antitrombin III a **heparin-kofaktor II** jsou inhibitory serinových proteáz. Antitrombin se váže na glykozaminoglykanový film endotelí. Má protizánětlivý účinek (WADA, 2004). Molekula antitrombinu se po navázání konformačně mění, a zesiluje se interakce se serinovými protézami. Glykozaminoglykanový film endotelí musí obsahovat pentasacharidovou jednotku, aby se mohl antitrombin navázat a změnit konformaci. Heparin-kofaktor II inhibuje funkci trombinu.

Heparin významně urychluje reakci trombinu s antitrombinem. Hepariny jsou směsí makromolekul a navzájem se liší obsahem pentasacharidových sekvencí. Mají tedy odlišnou afinitu k antitrombinu (NOVOTNÝ, 2001).

Inhibitor cesty tkáňového faktoru brzdí vnější koagulační cestu. Inaktivuje FVIIa a FXa.

Mezi inhibitory kofaktorů patří **protein S** a **protein C**. Protein C se syntetizuje v játrech. Má protizánětlivý účinek (WADA, 2004). Hypoperfúzi zapříčiněné uvolnění trombomodulinu z endotelu způsobí jeho reakci s trombinem, a tím se protein C zaktivuje. Inhibuje se funkce FVa a aktivovaného faktoru VIII. Ve velkých cévách se protein C aktivuje pomocí endotelového receptoru pro protein C. Protein S jako kofaktor usnadňuje proteinu C inaktivaci KF.

3.1.10 Fibrinolýza

Fibrinolýzu ovlivňují t-PA a PAI-1. Je zapříčiněna plazminem a zesílena při vyšších ztrátách krve (WALSH, 2009). Význam spočívá v obnovení cirkulace spojené s hojením poranění.

Plazminogen můžeme aktivovat exogenně podáním urokinázy nebo streptokinázy. Existuje urokinázový typ aktivátoru plazminogenu.

t-PA i plazminogen se vážou na fibrin.

Fibrin degradační produkty (FDP) vznikající při lýze fibrinu vedou ke zpomalení koagulace (BUREŠ ET AL., 2003).

α_2 -antiplazmin může inaktivovat plazmin, v případě, že není vázaný na fibrin (LAFFAN, MANNING, 2001).

3.2 ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ KRVÁCENÍ

3.2.1 Úvod

Za život ohrožující krvácení (ŽOK) bývá označena velká a rychlá krevní ztráta. Pokud není tato ztráta krve vyrovnána, vede často ke smrti (BLATNÝ, 2009). Krev u dospělého člověka zahrnuje 7 % hmotnosti těla, u dětí až 9 % hmotnosti. Za normální objem cirkulující krve se považuje množství 70-80 ml/ kg.

ŽOK se definuje množstvím podaných transfúzních jednotek (TU) ERY, pozorováním klinických a laboratorních známek, vznikajících v důsledku sníženého tkáňového prokrvení (ČERNÝ ET AL., 2007) či selháním standardních operačních postupů (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006). Existuje spousta dalších definic. Například:

Ztráta kolujícího krevního objemu (BV) během jednoho dne (4 ml/ min)

Ztráta poloviny kolujícího BV v průběhu tří hodin (14 ml/ min)

Trvající krevní ztráta rychlostí 150 ml/ min

Trvající krevní ztráta větší než 1,5 ml/ kg

Aplikace deseti TU koncentrátu ERY k udržení cirkulujícího oběhu

Náhrada minimálně jednoho BV v průběhu maximálně deseti hodin (BLATNÝ, 2010)

Krevní ztráta v oblasti, kde ohrožuje chod životních funkcí, krvácení do životně významných orgánů (SEIDLOVÁ ET AL., 2009, SEIDLOVÁ, 2010).

ŽOK zahrnuje chirurgickou a koagulopatickou složku. Chirurgická složka je chirurgicky zvládnutelná. Koagulopatická složka se normalizuje těžce. Zahrnuje konzumpční koagulopatii, hyperfibrinolýzu, anémii, hypotermii a acidósu (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006).

Porucha primární hemostázy se u pacientů projevuje krvácením do sliznic a kůže. Pacienti trpící krvácením do kloubů, svalů nebo po operačním zákroku zřejmě trpí chyběním některého KF. Pokud pacienti krváčí po těžkém poranění nebo sepsi, musí se vyloučit jako příčina krvácení nejdříve diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) (BLATNÝ, 2009).

V zástavě krvácení mohou podle typu poranění nastat změny vedoucí buď k hypokoagulaci nebo hyperkoagulaci (SCHREIBER, 2007).

3.2.2 Epidemiologie

Na následky polytraumat umírá v Evropě ročně milion lidí. Příčinou úmrtí je většinou posttraumatické vykrváčení (ČUNDRLE, 2007). Krvácení se stalo nejčastější příčinou úmrtí i v zemích s vyspělým zdravotnictvím (SAUALA ET AL., 1995). Vysokým výskytem krvácení bývá postiženo srdce, játra, hrudní a břišní cévy. Syndrom dechové tísně dospělých či multiorgánové selhání vedou k hyperkoagulaci, zvyšuje se TF a fibrin se ukládá v alveolech (GANDO ET AL., 1997).

ŽOK se objevuje i v souvislosti s porodem a operacemi. Například v kardiochirurgii, spondylochirurgii, urologii či při transplantacích (SEIDLOVÁ ET AL. 2009, SEIDLOVÁ, 2010).

3.2.3 Patofyziologie život okružujícího krvácení, časná koagulopatie

Jedná se o porušení celistvosti těla a cévy. Při selhání fyziologických kompenzatorních mechanismů se obvykle naráží na typické nálezy hemokoagulačních vyšetření (BLATNÝ, 2010).

Z oblasti poranění se uvolňuje TF. Aktivuje koagulační kaskádu. Spotřebovávají se TMC a KF, tlumí se fibrinolýza. Existuje lineární závislost mezi tvorbou trombinu a závažností poranění. Dochází k aktivaci systémové zánětlivé odpovědi v důsledku vyplavených tkáňových působků (MARTINOWITZ ET AL., 2002, BROHI ET AL., 2007).

Poškození tkáně, hypotermie, anoxie a acidosa přispívají k další spotřebě TMC a KF. Jejich zásoby nutné k dostatečnému srážení se vyčerpávají. Konzumpční koagulopatie vyvolá aktivaci fibrinolýzy (DUTTON ET AL., 2004).

3.2.4 Odhad velikosti krevní ztráty

Viditelná krevní ztráta bývá často nadhodnocena, naopak ztráta krve při vnitřním krvácení se odhaduje těžko. Často také dochází k opomenutí vnitřního krvácení u pacientů s rozsáhlým krvácením zevním. Je dobré všimnout si klinického stavu pacienta (WALSH, 2009).

Při příjmu se dá velikost krevních ztrát odhadnout z krytí a jeho prosáknutí. Podle druhu zlomeniny, kterou pacient utrpěl, můžeme rovněž určit přibližnou ztrátu krve s ní spojenou (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006).

Při operacích ovlivňují velikost ztráty krve zkušenosti chirurga či délka zákroku. Krevní ztráty se zjišťují vážením tampónů (WALSH, 2009).

Pokud je po infúzní terapii dvou litrů krystaloidních roztoků (KRY) stále přítomna u netraumatického hemoragického šoku hypotenze, usuzujeme na více než 40 % ztrátu BV (MATĚJOVIČ, 2004b).

Souběžná medikace bývá nejčastějším důvodem pro netypické fyziologické odpovědi na krvácení. Příkladem je skrytí příznaků hypovolémie u pacientů užívajících beta-blokátory (nedostaví se kompenzační tachykardie) či u nemocných podstupujících celkovou anestezii. V jejich případě nemůžeme totiž vypožorovat změny v centrálním a autonomním nervovém systému, které hypovolemie vyvolává (ŠECLOVÁ, 2002).

3.2.5 Akutní koagulopatie spojená s život ohrožujícím krvácením – vyvolávající faktory

Jedná se o ztrátu, diluci či dysfunkci proteáz zapříčiňujících koagulaci. Příčiny jsou multifaktoriální (ČUNDRLE, 2007). Předpokládá se, že největší význam má **DILUČNÍ KOAGULOPATIE, HYPOTERMIE a METABOLICKÉ ZMĚNY**. Tato trojice se často označuje jako smrtící. K trojici přispívá samotné krvácení i naše záměry – objemová resuscitace a chirurgické zákroky (BLATNÝ, 2009). Příčinou akutní koagulopatie je šok (BROHI ET AL., 2008).

• DILUČNÍ KOAGULOPATIE

Najdeme ji u pacientů s náhradou 1,5 BV. Primárně se podávají roztoky, které nemají KF – KRY a koloidní roztoky, transfúzní přípravky (TP) obsahující ERY (BLATNÝ, 2009).

Diluce ovlivňuje KF i funkci a množství TMC. Při výměně 1,42 BV klesá ke kritickým hodnotám 1 g/l nejvíce náchylný FN. Má ztíženou polymerizaci. Při náhradě 2-2,4 BV se kriticky snižují FII, FV a FVII. S náhradou jednoho BV klesne množství TMC na 40% (BLATNÝ, 2009, ČUNDRLE, 2007).

Mírná normovolemická diluce s velikostí hematokritu 0,25-0,30 je optimální při náhradě masivních krevních ztrát. V důsledku snížení viskozity krve se zlepší kapilární prokrvení a tím i dodávky kyslíku (KIESLICOVÁ, 2004).

• HYPOTERMIE

Označuje stav, kdy teplota tělesného jádra klesne pod 35 °C (SEIDLOVÁ, 2010).

Postihuje pacienty často ještě dřív, než se dostanou do nemocnice (BLATNÝ, 2010).

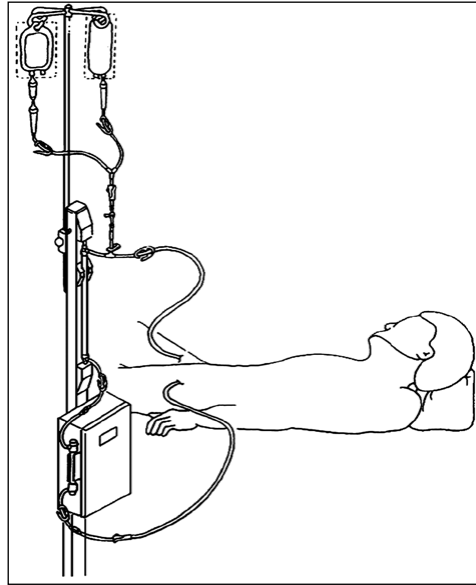
Bývá způsobená zdlouhavým vyprošťováním zraněného, nedostatečnou ochranou při transportu, protražovanými chirurgickými operacemi, sníženým tkáňovým prokrvením a neohřátými infúzemi (SEIDLOVÁ, 2010, ČUNDRLE, 2007). Snížená spotřeba kyslíku vede k snížené tvorbě tepla (SCHREIBER, 2007).

Hypotermie doprovází selhání membránové pumpy buněk, snižuje se produkce adenosintrifosfátu a vzrůstá anaerobní metabolismus. Hypotermie dále přispívá k vazokonstrikci, pozměněnému metabolismu léčiv, zhoršení srdeční činnosti a imunity (WALSH, 2009).

Při hypotermii je zvýšena fibrinolýza v důsledku snížené aktivity jejich inhibitorů (BLATNÝ, 2009) a zhoršená přilnavost i shlukování TMC (SEIDLOVÁ, 2010). Enzymatická aktivita se sníží o 10 % při poklesu teploty o 1 °C (ČUNDRLE, 2007). Při poklesu pod 35 °C se prodlouží protrombinový čas (PT), pod 33 °C také aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) (SEIDLOVÁ, 2010, SCHREIBER, 2007). Koagulopatie vzniklá poklesem pod teplotu 33 °C je funkčně srovnatelná s koagulopatií vzniklou při poklesu KF na polovinu (JOHNSTON ET AL., 1994).

Ztráta tepla se zvyšuje s množstvím podané tekutiny a s teplotním gradientem z pacienta do tekutiny (SCHREIBER, 2004). Bylo vypočteno, že při aplikaci jednoho litru tekutiny o teplotě 25 °C pacientovi s teplotou těla 37 °C přijde pacient o teplo 50,3 kJ (SCHREIBER, 2007).

Podchlazení se dá čelit předeřátými infúzemi, mimotělním oběhem, exogenním přívodem tepla a zábranou ztráty tepla (ČUNDRLE, 2007). Mezi klasické metody ohřevu, které se užívají v praxi, patří: ohřev vdechovaných plynů, ohřev sáláním, vyhříváními příkrývkami a konvekčními ohříváči. Používáme i ohřev s použitím kontinuálního arteriovenózního ohřívání. Zavaděče má pacient umístěné ve stehenní tepně a žíle. Ze stehenního katétru proudí krev pod tlakem do ohříváče prvního stupně. Odtud se ohřátá krev dostane zpátky do pacientova těla přes katétr ve stehenní žíle (SCHREIBER, 2007).



Obr. č. 2 - Kontinuální arteriovenózní ohřívání (SCHREIBER, 2007)

Bylo zjištěno, že účinky hemodiluce a hypotermie na poruchu krevního srážení se sčítají (SCHREIBER, 2007).

• METABOLICKÉ ZMĚNY

Hypovolemický šok vede k anaerobnímu metabolismu. Jeho produkty spolu s respirační tísní vedou k acidose.

Při acidose ($\text{pH} < 7$) je snižená aktivita komplexů TF-FVIIa a FXa-FVa až o 70 %, hladina FN klesá o 20 %. Snižuje se uvolnění trombinu (SEIDLOVÁ, 2010).

Náprava acidózy výrazně snižuje mortalitu (BLATNÝ, 2010), ovšem není schopná plně zvrátit její negativní účinek na KF (MARTINI ET AL., 2006). Intravenózní podání bikarbonátů se v léčbě moc nepoužívá (WALSH, 2009).

V přítomnosti acidózy se zesiluje fibrinolýza (WALSH, 2009).

• ANEMIE

Podle některých autorů ji můžeme zařadit k smrtící trojici. ERY se totiž uplatňují v roli krevního srážení. Jejich adenosindifosfát aktivuje TMC. Za normálních okolností proudí ERY středem cévy a vytlačují TMC k okraji. TMC se tak dotávají do kontaktu s endotelem. Pokles hematokritu o pětinu se projeví klinicky stejně jako pokles TMC pod $20 \times 10^9/l$ (SEIDLOVÁ, 2010, MAYO ET AL., 2006).

3.2.6 Mechanismus vzniku akutní koagulopatie

Vyplývá z aktivace antikoagulačního systému a fibrinolytického systému.

Fyziologický mechanismus zajišťuje aktivaci antikoagulace v místě hypoperfúze, aby se zabránilo uzávěru cévy. Funguje-li tento mechanismus při rozsáhlé hypoperfúzi spojené s šokem, považujeme ho za nevhodný (BROHI ET AL., 2008).

U pacientů s hypoperfúzí váže aktivovaný protein C PAI-1. Koncentrace PAI-1 se sníží, odbrzí se fibrinolýza (BROHI ET AL., 2008).

3.2.7 Diagnostika akutní koagulopatie

Je potřeba myslet na to, že existence normálních laboratorních hodnot nemusí znamenat, že pacient neprodělává závažnou poruchu koagulace (SEIDLOVÁ, 2009).

Sleduje se hlavně PT a aPTT. Hemokoagulační vyšetření v laboratoři jsou prováděna při teplotě 37 °C. Neberou tedy v úvahu stupeň hemostatické poruchy, ke které dochází vlivem hypotermie. Navíc jsou jejich výsledky známy až za dlouhou dobu (SEIDLOVÁ, 2010, SCHREIBER, 2007).

Hodnoty PT a parciálního tromboplastinového času (PTT) se stanovují v plazmě, která má nízký počet TMC a nehodnotí složité buněčné interakce (SCHREIBER, 2007). Srážení krve probíhá hlavně na povrchu TMC a buněk s TF (WOLBERG ET AL., 2004). PT a PTT nesdělují nic o kvalitě koagula, fibrinolytické aktivitě či funkci TMC (BROHI ET AL., 2008).

3.2.8 Léčba život ohrožujícího krvácení

3.2.8.1 Úvod

Léčba spočívá ve snaze zabránit rozvoji koagulopatie, obnovit hemostatickou rovnováhu, zabránit vykrvácení a minimalizovat potřebu transfúze ERY (ČUNDRLE, 2007). Je vždy komplexní. Musí se najít a odstranit zdroj krvácení, doplnit chybějící BV (ČERNÝ ET AL., 2007, WALSH, 2009). Je nutné minimalizovat vznik smrtící trojice nebo ji urychleně napravit (SCHREIBER, 2007).

Určuje-li lékař diagnózu příčiny krvácení, musí brát v úvahu celou řadu onemocnění, která mohou krvácivý stav vyvolat. Zvažuje přitom také věk a pohlaví pacienta, osobní i rodinnou anamnézu (BLATNÝ, 2009). K zajištění podmínek pro hemostázu se musíme zajímat, zda pacient neužívá léky ovlivňující srážení krve

(KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006). Je vhodné vysadit kyselinu acetylsalicylovou či nesteroidní antiflogistika deset dní před plánovanou operací.

Pro zvážení závažnosti krvácení a rozsahu poruchy koagulace, je důležité správně posoudit klinický stav pacienta a analyzovat jeho laboratorní výsledky. Snažíme se čelit rozvoji syndromu multiorgánového selhání (ČERNÝ ET AL., 2007).

Krvácení lze zabránit tlakem či podvazem krvácejících cév (SCHREIBER, 2007).

3.2.8.2 Chirurgická léčba

Využívá schopnost zastavit krvácení přímo v místě vzniku. U poraněných pacientů se používají chirurgické metody omezující poškození. Tento typ léčby často selhává z důvodu nepřehlednosti chirurgického terénu (SEIDLOVÁ, 2010, MAYO ET AL., 2006, SCHREIBER, 2007).

3.2.8.3 Alternativní postupy

Zahrnují zástavu krvácení embolizací přírodních cév za radiologické kontroly. Nejsou však běžně dostupné (SEIDLOVÁ, 2010).

3.2.8.4 Hemostatické přípravky užívané k lokální léčbě

Jsou vyrobeny z celulózy, želatiny, fibrinu či trombinu. Mají podobu sítěk, záplat gelů, prášků nebo lepidel. Působí přímo v místě krvácení (SEIDLOVÁ, 2010, SLIPAC, 2008).

Přípravek HemCon® je chitosan, biologicky rozložitelný derivát chitinu (SCHREIBER, 2007). Mechanismus zástavy krvácení funguje na základě elektrostatické interakce se složkami krve (THARANATHAN, KITTUR, 2003). Chitosan svým kladným nábojem přitahuje záporně nabitě ERY. To přispívá k tvorbě sraženiny (SCHREIBER, 2007).

QuikClot® patří mezi granulární zeolit. Pohlcuje vodu, vyvolává reakci, při které se tvoří teplo. Tato reakce podporuje vznik sraženiny. Musí se vyjmout z rány, protože se biologicky nerozkládá (SCHREIBER, 2007). Při jeho aplikaci hrozí až popálení okolní tkáně.



Obr. č. 3 - Obvaz HemCon® použitý u pacienta se závažným pronikajícím poraněním hrudníku (SCHREIBER, 2007)

V České republice se HemCon® ani QuikClot® nepoužívají.

3.2.8.5 Kyslíková terapie

Pacient přijímá kyslík pomocí masky. Tato terapie umožní maximální sycení dostupného hemoglobinu kyslíkem. Zajišťuje vzrůst rozpuštěného plazmatického kyslíku a způsobuje vasokonstrikci krevních cév (WALSH, 2009).

3.2.8.6 Tekutinová terapie

Jejím základním požadavkem je doplnit přiměřeně cirkulující objem. Z intravazálního prostoru se vytrácí krev při krvácení či přemístování tekutin. Pro počáteční resuscitaci se jeví vhodné užít 20 ml/ kg KRY. Během této doby se zhodnotí stupeň krvácení podle klinických příznaků a odpovědí na tekutinovou terapii (WALSH, 2009).

Podle výsledků zhodnocení vybereme vhodnou kombinaci dalších KRY, roztoků koloidů, ERY či KF (WALSH, 2009).

Jestliže pacient podstupuje náhradu BV KRY nebo koloidními roztoky, vyrovnává se s ní poměrně dobře a prodlužuje se doba potřeby podání ERY. Jedním z důvodů může být fyziologicky 3-4 krát větší dodávka kyslíku u zdravého člověka, než je jeho potřeba v tkáních. Tato rezerva dovoluje pokles hladiny hemoglobinu bez projevů komplikací (ŠECLOVÁ, 2002). Doporučená hladina hemoglobinu u kriticky

nemocných nekrvácejících pacientů je 7-9 g/ dl. Hladina 8-10 g/ dl je bezpečná v případě, když by došlo k dalšímu krvácení (WALSH, 2009).

Tekutinová terapie má udržet při masivním krvácení střední arteriální tlak (MAP) na bezpečné hodnotě, někteří autoři doporučují hodnotu 75 mm Hg. Při závažných penetrujících poraněních se aplikuje koncept tzv. permissivní hypotenze, při kterém se přijímají hodnoty MAP kolem 60 mm Hg za respektování kontraindikací (nejčastější kontraindikací je traumatické poškození mozku). Udržení tlaku má probíhat až do doby, kdy se podaří zastavit zdroj krvácení (WALSH, 2009). Závažnost stavu umožňuje vybrat počet vstupů do řečiště a jejich průsvit. Obvykle se použijí dvě kanyly s co nejširším průsvitem (KIESLICOVÁ, 2004).

Rychlost infúze ovlivňuje mnoho faktorů: rozměr a délka katétru, rozměr setu, typ podávané tekutiny a metoda podávání. Průtok se zvětšuje se zvětšováním průřezu katétru a se zkracováním jeho délky. Rovněž lze ke zvýšení průtokové rychlosti využít tlak (KIESLICOVÁ, 2004).

3.2.8.7 Způsoby podání tekutin

Kromě intravenózní cesty existují ještě další způsoby podání tekutin. Řadí se k nim podání nitrokostní, orální, rektální, subkutánní podání či aplikace do pupečnickového pahýlu u novorozenců (ŠECLOVÁ, 2002, BRACHTLOVÁ, 2006). Nitrokostní podání je vyhrazeno pro děti nebo stavy, kdy není možné zajistit žilní přístup (BRACHTLOVÁ, 2006).

Roztoky pro rektální aplikaci nevyžadují požadavek na sterilitu, aplikují se přes klystýrovou trubici a obvykle se skládají z jednoho litru vody s obsahem soli (ŠECLOVÁ, 2002).

Při subkutánním podání se zavede jehla nebo kanyla do podkoží. Nepoužívají se roztoky obsahující dextrózu, neboť vyvolávají olupování kůže (ŠECLOVÁ, 2002).

3.2.8.8 Náhradní roztoky

• POUŽITÍ

Slouží ke zvýšení cirkulujícího objemu krve a doplnění extracelulární tekutiny (ŠECLOVÁ, 2002). Důležitá je včasnost podání (CVACHOVEC, 2010).

• OVLIVNĚNÍ HEMOSTÁZY

Všechny náhradní roztoky používané při tekutinové resuscitaci ovlivňují hemostázu. Diluce může mít prokoagulační i hypokoagulační efekt. Velikost ovlivnění záleží na tom v jakém množství, jak rychle a jaký typ roztoku pacientovi podáváme (MÁCA ET AL., 2009).

Prokoagulační efekt je výrazný při 10-30 % hemodiluci KRY. Předpokládá se, že prokoagulační efekt je vyvolán vyšší citlivostí hladin antitrombinu III, proteinu C, proteinu S nebo stoupající hladinou PAI-1 (MÁCA ET AL., 2009). Další teorie uvádí zvýšení trombinové geneze nebo průkaz usnadnění interakce TMC biologickými i arteficiálními povrchy, které je přirozeně aktivují (NG ET AL. 2002). Možný vliv na prokoagulaci se přisuzuje i nižší hladině hořčnatých iontů (MÁCA ET AL., 2009).

Při vyšším stupni hemodiluce (nad 60 %) náhradními roztoky se uplatní hypokoagulace (MÁCA ET AL., 2009).

• SPRÁVNÁ APLIKACE

Výběr správného množství daného roztoku, doba jeho podání a rychlost podání není jednoduchá. Liší se případ od případu. Velikost podaného objemu může ovlivnit primární příčina krvácení, stav hydratace, další onemocnění pacienta, časový interval podávání, rychlost podání a aktuálně dosažený stav hemostázy. Roztoky mají odlišné složení molekul a iontů, proto se od sebe liší fyzikálně-chemickými i farmakologickými vlastnostmi (MÁCA ET AL., 2009). V Evropě se k objemové náhradě nejčastěji užívá směs KRY s koloidy (CVACHOVEC, 2010).

• DRUHY NÁHRADNÍCH ROZTOKŮ

Krystaloidy

* Úvod

Jedná se o roztoky iontů ve vodě (MÁCA ET AL., 2009). Jejich koncentrace sodíku je téměř shodná s koncentrací sodíku v plazmě (ŠECLOVÁ, 2002).

* Distribuce

Nejsou součástí intracelulárního prostoru, jelikož membrána buňky je nepropustná pro sodík. Pohybují se v rámci extracelulárního prostoru. Uvnitř cév zůstává jen čtvrtina objemu KRY aplikovaného infúzí (ŠECLOVÁ, 2002). Asi 70%

KRY se ztrácí do extravaskulárního prostředí již za dobu dvaceti minut po aplikaci (KIESLICHOVÁ, 2004). Intersticiální a intravaskulární prostor se při aplikaci KRY společně rozšiřují v poměru, který stanovuje jejich výchozí objem. KRY ve srovnání s koloidy se musí podávat ve značném nadbytku, abychom dosáhli stejného objemového účinku. Uvádí se, že poměr mezi podaným množstvím KRY a navýšením cirkulujícího objemu se pohybuje v poměru 3:1. Proto se podávají v trojnásobném množství, než činí objem ztracené krve (CVACHOVEC, 2010, ŠECLOVÁ, 2002).

* Nežádoucí účinky

Při užití KRY se tekutina hromadí v intersticiu. Mohou vznikat periferní otoky, které zhoršují okysličení tkání, pohyb a absorpční kapacitu trávicího systému (ŠEVČÍK, HUSA, 2003). Zvyšuje se tělesná hmotnost a toto zvýšení může přetrvávat několik dnů. Spolu s návratem tekutin a tkáňovými otoky přispívá zvýšená hmotnost k pooperační nevolnosti (CVACHOVEC, 2010). Roste riziko rychlého objemového přetížení a srdečního selhání. 0,9 % NaCl, Ringer-laktát a Hartmannův roztok se nesmí podat pacientům, kterým selhávají ledviny (ŠECLOVÁ, 2002).

* Užití

Při krevní ztrátě převyšující 15 % celkového objemu se okamžitě podává 20-30 ml/ kg KRY (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006). Užití 0,9 % NaCl, Ringer-laktátu a Hartmannova roztoku není spojeno s rizikem přenosu infekce. KRY se užívají i jako udržovací tekutiny (ŠECLOVÁ, 2002). Jsou snadno použitelné.

* Rozdělení

KRY se dělí na balancované a nebalancované (MÁCA ET AL., 2009). Balancované KRY mají složení iontů podobné jako krevní plazma či extracelulární tekutina (MÁCA ET AL., 2009, CVACHOVEC, 2010). Nebalancované KRY častěji vyvolávají hyperchloremickou acidózu (STEPHENS, MYTHEN, 2003).

* Druhy krystaloidů

F 1/1, 0,9 % NaCl, SSS – standard saline solution, plný fyziologický roztok

Jedná se o isotonický substituční KRY (MÁCA ET AL., 2009). Není však „fyziologický“ kvůli nadbytku sodíku i chloridů (CVACHOVEC, 2010). Obsahuje 154 mmol/ l sodíkového kationtu a 154 mmol/ l chloridového aniontu. K náhradě tekutin se hodí, protože obsahuje podobnou koncentraci sodíku jako má lidská plazma

(ŠECLOVÁ, 2002). Hodnota pH je pět, podání ve větším množství způsobuje hyperchloremickou acidózu (KIESLICOVÁ, 2004). Ta negativně ovlivňuje systémovou zánětlivou odpověď a funkci ledvin (CVACHOVEC, 2010).

F 1/2, poloviční fyziologický roztok

Získává se z plného fyziologického roztoku ředěním pomocí roztoku 5 % glukózy. Obsahuje 75 mmol/ l sodíkového kationtu a 75 mmol/ l chloridového aniontu.

G5, roztok 5 % glukózy

Obsahuje 25 g glukózy a 500 ml vody na injekci.

3 % NaCl

Jedná se o hypertonický KRY. Používá se při kraniocerebrálním poranění mozku spojeným s otokem. Ovlivňuje výrazně krevní srážení a plazmatické hladiny iontů (MÁCA ET AL., 2009). U nás se nepoužívá.

R 1/1 Ringerův roztok

Obsahuje 147 mmol/ l sodíkového kationtu, 4 mmol/ l draselného kationtu, 2,3 mmol/ l vápenatého kationtu a 156 mmol/ l chloridového aniontu (ŠKLUBALOVÁ, 2011).

Ringer-laktát roztok

Jedná se o balancovaný solný roztok. Obsahuje 130-140 mmol/ l sodného kationtu, 4-5 mmol/ l draselného kationtu, 2-3 mmol/ l vápenatého kationtu, 109-110 mmol/ l chloridového aniontu a 27 mmol/ l laktátu (ŠECLOVÁ, 2002, ŠKLUBALOVÁ, 2011). Ringer-laktát má pH kolem 6,5. Laktát působí jako pufr. V organismu se metabolizuje na bikarbonát. Upravuje se acidóza vznikající v důsledku hypoperfuze při hemoragickém šoku (KIESLICOVÁ, 2004, SCHREIBER, 2007).

Hartmannův roztok

Obsahuje 130 mmol/ l sodného kationtu, 5,4 mmol/ l draselného kationtu, 0,9 mmol/ l vápenatého kationtu, 1 mmol/ l hořečnatého kationtu, 112 mmol/ l chloridového aniontu a 27 mmol/ l laktátu (ŠKLUBALOVÁ, 2011).

Roztoky dextrózy a elektrolytů

Kromě již výše zmíněné 2,5 % dextrózy v 0,45 % NaCl (F 1/2), sem dále řadíme 2,5 % dextrózu v Darrowově roztoku s poloviční koncentrací a 4,3 % dextrózu v 0,18 % NaCl. Poslední dva jmenované se však u nás nepoužívají.

Roztoky dextrózy nemají sodík a nehodí se jako jediné náhradní tekutiny. Bylo zjištěno, že po intravenózní aplikaci 1 000 ml 5 % dextrózy zůstane po distribuci v cirkulaci jen 60-80 ml (WALSH, 2009). Roztoky dextrózy a elektrolytů se používají jako udržovací tekutiny nebo k nápravě dehydratace a poruch elektrolytů u dětí s gastroenteritidou (ŠECLOVÁ, 2002).

Koloidy

* Užití

Při krevní ztrátě převyšující 15 % celkového BV se koloidy aplikují v množství 10-20 ml/ kg (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006).

* Distribuce

Cirkulující objem se po podání koloidu zvětší přibližně o podané množství (CVACHOVEC, 2010). Uváděná data se pohybují v rozmezí 80-150 % podaného množství. Závisí to na povaze koloidu, na rychlosti podání a čase měření (CVACHOVEC, 2010). Stoprocentní plnicí objemový účinek očekáváme v případě užití izoonkotických roztoků. Objemový účinek překračující hodnotu sta procent je spojen s užitím hyperonkotických koloidů (plazma-expanderů), kdy dochází k přesunu tekutiny z intersticia (DROBNÝ, 2002).

Umělé koloidy jsou za normálních podmínek vylučovány hlavně ledvinami.

* Výhody koloidů

Ve srovnání s KRY mají schopnost zůstat v intravaskulárním prostoru, držet větší objem po delší dobu a jejich infúzní množství je menší (ŠECLOVÁ, 2002). Koloidy obsahují totiž větší molekuly. Jsou dražší a účinnější než KRY. Dostávají přednost, chceme-li doplnit rychle intravaskulární objem (KIESLICOVÁ, 2004).

Způsobují menší otok než KRY. Koloidy ve srovnání s KRY dále vytváří menší systémovou zánětlivou odpověď, neaktivují moc endotel a mají příznivý vliv na mikrocirkulaci (CVACHOVEC, 2010).

Koloidní syntetické roztoky nenesou žádné riziko přenosu infekce.

* Nežádoucí účinky

Pokud koloidy pronikají při zvýšené propustnosti cév do intersticia, mohou zvyšovat intersticiální onkotický tlak a způsobovat otok (ŠEVČÍK, HUSA, 2003). V určité míře se u nich setkáváme se vznikem alergických reakcí. Mají také specifické nežádoucí účinky dle typu koloidu.

* Rozdělení

Existují koloidy vyskytující se přirozeně (čerstvě zmražená plazma (FFP), sublimačně sušená plazma a albumin) a koloidy syntetické (hydroxyethylškrob (HES), želatina a dextran). Syntetické koloidy jsou polydisperzní roztoky. Skládají se z různě velkých molekul. Syntetické škrobové a želatinové roztoky jsou 3-4 krát levnější než albumin.

* Druhy koloidů

Albumin

Jedná se o běžný plazmatický protein s molekulovou hmotností (MW) 66,2 kDa. Tvoří se v hepatocytech v množství 9-12 gramů za den a zahrnuje asi polovinu celkového množství plazmatických bílkovin. Albumin proniká z intravaskulárního prostoru do intersticia, navrácí se zpět skrz lymfatické cévy. Je vysoce rozpustný a záporně nabitý. Vratně se na něj mohou vázat kationty, anionty i molekuly léčiv. Podílí se na tvorbě plazmatického koloidně-osmotického = onkotického tlaku ze 75-80 % (SONI, 2009). Albumin se vyskytuje v intravazálním prostoru ve vyšší koncentraci. Váže na sebe vodu. Komplikace mohou nastat při poškození endotelu, kdy se albumin dotává ve větší míře do intersticia a vzniká tak hypovolémie a otok. Syntéza albuminu se může za specifických podmínek zvětšovat. Hnacím mechanismem je osmolalita extracelulárního prostoru v játrech a hodnota koloidně-osmotického tlaku (DROBNÝ, 2002). Albumin se odbourává v cévním endotelu. Hypoalbuminémie je doprovázená hypovolémií, otoky, pleurálními výpotky a ascitem (SONI, 2009).

Hydroxyethylškrob

Roztoky škrobu jsou rozděleny na tři generace podle **MW**, **molární substituce (MS)** a **C2/C6 poměru**. Tyto parametry ovlivňují farmakokinetiku i farmakodynamiku přípravku (MÁCA ET AL., 2009).

Molekulová hmotnost – v roztoku se vždy jedná o směs molekul s rozdílnou molekulovou hmotností, ve specifikaci roztoku se uvádí střední molekulová hmotnost, za nízkou se považuje hodnota 70 kDa, za vysokou hodnota nad 450 kDa.

Molární substituce - vyjadřuje poměr mezi počtem hydroxyethylových skupin a počtem jednotek glukózy. Čili míru, v jaké je molekula škrobu nahrazená hydroxyethylovou skupinou. Nízká 0,4 a 0,5. Vysoká MS 0,62 a 0,7. V případě vícečetné substituce uvnitř prstence glukózy nabývá MS hodnotu větší než 1. Přípravek Hetastarch s MS 0,7 je štěpen v průběhu jednoho dne v plazmě na MW 250 kDa, přípravek Tetrastarch s MS 0,4 má za půl hodiny po podání MW jen 70 kDa (SLIPAC, 2009). Hetastarch ani Tetrastarch se však u nás v České republice téměř nepoužívají.

C2/C6 poměr - je poměr mezi polohami substituovaných hydroxyethylových skupin v molekule glukózy. Substituce hydroxyethylovou skupinou na C2 více inhibuje účinek plazmatické amylázy než substituce na C6. Proto čím vyšší C2/C6 poměr, tím pomalejší odbourávání. C2/C6 poměr nabývá hodnot 9:1, 7:1 nebo 6:1 (MÁCA ET AL., 2009).

° První generace přípravků má vysokou MW i MS. Vysoká MW umožňuje delší působení v organismu, ale taky se při ní objevuje větší výskyt nežádoucích účinků. Zástupcem je přípravek Hespan. U nás se běžně nepoužívá. První generace HES má stanovenou hraniční dávku podání 1,5 g/ kg/ 24 hodin. Vysokomolekulární HESy ovlivňují výsledek křížové zkoušky (DROBNÝ, 2002).

° Druhá generace přípravků má MW mezi 200-250 kDa. Jejich MS má hodnoty 0,5 až 0,6.

° Třetí generaci přípravků zastupují škroby s MW 130 kDa a MS je u nich rovna hodnotě 0,4.

V České republice využívané firemní přípravky se jmenují HAES-Steril 10 % a HES-Elohast 6 %, Tetraspan, Volumene a Volulyte. HES je dražší než roztok želatiny.

V rámci koloidů se v Evropě nejčastěji užívá HES. Zdrojem pro jeho roztoky je kukuřičný nebo bramborový škrob. Výrobce udává, že se HES pocházející z bramborového škrobu nesmí používat u pacientů s těžkými poruchami jater (CVACHOVEC, 2010).

Z koloidních roztoků vykazují HES nejmenší počet nežádoucích alergických reakcí. To se dává do souvislosti s podobností škrobu s glykogenem, vyskytujícím se v živočišné říši (DROBNÝ, 2002).

HES se přechodně ukládá do retikuloendotelového systému (RES), funkční význam však není jasný. S ukládáním do RES v dermis je spojeno svědění. Vyskytuje se hlavně u škrobů s vysokým poměrem MS (SLIPAC, 2009). Alergické reakce vyvolává u 0,1 % nemocných. Může způsobit poškození ledvin. Hemostázu naručuje jednak prostřednictvím hemodiluce, ale i samotným vlivem molekul roztoku – per se (jedná se o jakékoliv další ovlivnění koagulace, které pouhou hemodilucí nelze vysvětlit) (MÁCA ET AL., 2009). Patří sem například schopnost vyvolat tzv. „*coating effect*“, kdy se navázáním molekul škrobu snižuje dostupnost glykoproteinů IIb-IIIa na povrchu TMC. Velké částice HES se mohou poutat na komplex vWF/FVIII a tím ho činí inaktivním. Přilnavost a aktivace TMC klesá (GAMSJÄGER ET AL., 2002, SLIPAC, 2009). HES ovlivňuje negativně hladiny KF, tvorbu fibrinopolymerů a zesiluje fibrinolýzu (MÁCA ET AL., 2009). Může být rozpuštěn v balancovaném nebo nebalancovaném KRY. Nejvhodnější parametry spojené s minimálním ovlivněním hemostázy má HES v balancovaném roztoku, s nízkou MW, MS a C2/C6 poměrem (MÁCA ET AL., 2009).

HES se před vyloučením hydrolyzuje plazmatickými amylázami na malé molekuly schopné filtrace v ledvinách. Při infúzi HES zvyšuje plazmatická amyláza svou koncentraci až dvojnásobně (DROBNÝ, 2002).

Hyperhydroxyetylškrob

Jedná se o hypertonický koloid. Používá se při kraniocerebrálním poranění mozku, spojeným s otokem. Ovlivňuje výrazně krevní srážení a plazmatické hladiny iontů (MÁCA ET AL., 2009).

Gely

Mezi roztoky gelu patří želatina. V České republice se využívané firemní přípravky jmenují například Gelofusin či Gelafundin. Želatina se skládá ze směsi polypeptidů získaných štěpením hovězího kolagenu. Roztoky želatiny jsou isoosmotické s plazmou. Medián MW je 30-35 kDa. Poločas v oběhu je v důsledku malé velikosti molekul krátký. Pohybuje se kolem čtyř až pěti hodin. Roztoky želatiny mají mírné diuretické působení, neovlivňují nepříznivě funkci ledvin (CVACHOVEC,

2010). Žádné omezení dávkování není známé. Želatina nezhodnocuje výsledek křížové zkoušky. Cirkulující objem navýší nanejvýš o podané množství. Užívá se v akutních fázích objemové resuscitace, kdy přetrvávají objemové ztráty. U mnohých nemocných pak léčba pokračuje podáváním jiných koloidů s delším poločasem (ŠEVČÍK, HUSA, 2003).

Gelofusin je sukcinylovaná želatina. Skládá se ze 154 mmol/ l sodíkového kationtu, množství draselného a vápenatého kationtu je stejné a pohybuje se pod hodnotou nižší než 0,4 mmol/ l, dále obsahuje 125 mmol/ l chloridového aniontu a stopové množství báze (ŠECLOVÁ, 2002).

Hemostázu želatina narušuje jak prostřednictvím hemodiluce, tak i samotným vlivem molekul roztoku – per se. Závažnost není zdaleka tak velká jako u HES (MORTIER, ONGENAE, 1997). Volných molekul želatiny v plazmě rychle ubývá, vážou se na fibronektin a podléhají extravazaci do intersticia a buněk RES. Vazba fibronektinu s želatínou znemožňuje jeho účinné spojení s fibrinem nebo FN (MORTIER, ONGENAE, 1997). Roztoky želatiny také ovlivňují stabilitu fibrin-polymeru. Začleněním molekul želatiny do fibrin-polymerové struktury, je urychlen její rozpad (MÁCA ET AL., 2009).

Roztoky želatiny mohou unikat přes stěnu kapilár a vyvolat tak otok plic (ŠEVČÍK, HUSA, 2003). Želatina způsobuje nejčastěji ze všech syntetických koloidů závažné anafylaktické nežádoucí reakce. Vyskytují se s incidencí 0,5-10 % (ŠEVČÍK, HUSA, 2003). Podílí se na nich uvolnění histamínu vyvolané smáčecími prostředky (DROBNÝ, 2002).

Dextran

Vyrábí se kvašením glukózy nebo médií skládajících se z fruktózy za pomoci mikroorganismů. Jsou to směsi polymerů glukózy. Řetězce glukózy jsou složeny z 200-450 jednotek, vzájemně spojených alfa-1-6 glykozidickou vazbou. Liší se mezi sebou délkou a MW. V klinické praxi se nejčastěji setkáváme s dextransy se střední MW 40, 60 nebo 70 kDa. Odbourávají se prostřednictvím dextransáz vyskytujících se v organismu. Mezi hlavní zástupce patří 10 % dextran 40 a 6 % dextran 70.

10 % dextran 40 není vhodným náhradním roztokem. Zástupcem je například v České republice dnes již téměř nepoužívaný Gentran 40. Je hyperonkotický. Dokáže

zvýšit intravaskulární objem o dvojnásobek aplikovaného množství, jeho účinek je krátkodobý (ŠEVČÍK, HUSA, 2003).

6% dextran 70 obsahuje 154 mmol/ l sodíkového kationtu a 154 mmol/ l chloridového aniontu. Je méně hyperonkotický než dextran 40. Jeho množství by mělo být menší než 25 ml/ kg tělesné hmotnosti v průběhu jednoho dne (ŠECLOVÁ, 2002). Pro běžné použití se hodí více než 10 % dextran 40, má delší poločas a objemový účinek trvá až pět hodin. Firemní názvy jsou Dextran a Gentran 70. V České republice se tyto preparáty v současné době běžně nepoužívají.

K poklesu používání dextranů přispívá bezesporu skutečnost, že mají schopnost vyvolávat řadu nežádoucích účinků. Narušují křížovou zkoušku, protože se vážou na ERY. Vyvolávají jejich vystupňované shlukování. Negativní výsledek křížové zkoušky bývá omylem stanoven jako pozitivní (DROBNÝ, 2002). Krev k provedení křížové zkoušky se proto odebírá před použitím dextranů (ŠEVČÍK, HUSA, 2003). Pokud to nelze zajistit, vždy musíme krevní laboratoři podat zprávu o tom, že jsme aplikovali koloid. Promýváním vzorků v laboratoři pak můžeme zamezit vzniku falešně pozitivních výsledků (DROBNÝ, 2002). Dextrany vyvolávají bouřlivé anafylaktické reakce. Dextran 40 nepříznivě ovlivňuje funkci ledvin zvláště u dehydratovaných pacientů. Tvoří se u nich malé množství primární moče s velkým obsahem molekul dextranu. Primární moč je proto hodně viskózní a dochází k její stáze (DROBNÝ, 2002).

Dextrany narušují hemostázu jak prostřednictvím hemodiluce, tak i samotným vlivem molekul roztoku – per se (MÁCA ET AL., 2009). Ovlivnění hemostázy je ve srovnání s ostatními syntetickými koloidy výraznější. Projevuje se už při nižších hodnotách hemodiluce. Narušují funkci TMC „coating effect“, zesilují fibrinolýzu, způsobují poruchu formace fibrinu (MORTIER, ONGENAE, 1997, MÁCA ET AL., 2009). Při podávání velkého množství dextranu klesá hladina vWF (DROBNÝ, 2002).

Zvláštním přípravkem obsahujícím dextran 1 a chlorid sodný je Promit. U nás ale není registrovaný. Podává se nitrožilně (i.v.). Je určený pacientům citlivým na přípravky dextranu 40 nebo 70, kteří mají v krvi protilátky, které se vážou na dextran a dávají vznik alergické reakci. Promit u takových pacientů vytvoří s protilátkami inaktivní komplexy. Pro následně podaný dextran 40 nebo 70 nezbyde pak už v krvi tolik protilátek. Skladuje se v jednodávkových polypropylenových ampulkách o objemu

20 ml. Každá ampulka má tři gramy dextransu 1 a 120 mg NaCl rozpuštěných ve vodě na injekci. Infúze dextransu následuje za dvacet minut po podání Promitu (MIMS/myDr, 2005). Pokud uběhne doba jednoho až dvou dní po podání dextransu, musí se před dalším dextransem aplikovat nová předinjekce Promitu (DROBNÝ, 2002). Protože nelze odlišit pacienty citlivé na dextrans od necitlivých, může se Promit podat pacientům preventivně. Po podání Promitu pečlivě kontrolujeme stav pacienta, protože může vyvolat řadu nežádoucích účinků (MIMS/myDr, 2005).

3.2.8.9 Léčivé přípravky z lidské krve

Vyrábí se z plné krve (PK).

• DRUHY PŘÍPRAVKŮ Z LIDSKÉ KRVE

Transfúzní přípravky

*** Úvod**

Krev a její součásti se používají k náhradě krve při jejích rozsáhlých ztrátách, při chybění krevních složek, KF či obranných a jiných bílkovin (KUBISZ ET AL., 2006). Transfúzní jednotka odpovídá množství TP vyrobeného z jedné jednotky PK, tj. z 450 ml krve (KUBISZ ET AL., 2006). Transfúze pochází ze slova *transfuzio* a znamená přelévání či míšení. Je jedním z nejčastěji prováděných lékařských výkonů.

*** Příprava**

TP jsou individuálně vyráběné léčivé přípravky získávané od jediného dárce z jednotlivého odběru. Vyrábí se na odděleních transfúzní služby.

Pouze při zisku kryoprecipitátu (KP) a TMC z PK je dovoleno smíchat složky krve od různých dárců nebo z různých odběrů. Počet dárců nesmí být větší než deset.

TU se zpracovává na jednotlivé komponenty. TP mohou být erytrocytové, trombocytové, granulocytové a plazmatické. Tím se zajistí léčba pro větší počet pacientů z jediné TU. Nepodléhají kontrole metodami inaktivace patogenů (TESAŘOVÁ ET AL., 2005). Odstraňování leukocytů z TP je dnes téměř samozřejmé. Nejlepší je, když se provede co nejdříve, ještě před uskladněním TP (CETKOVSKÝ, 2004).

* Aplikace transfúze na oddělení

Použití TP se liší v jednotlivých nemocnicích. Jejich výběr závisí na zdravotním stavu pacienta, na charakteru chirurgických a anestetických technik a také na ceně a dostupnosti (ŠECLOVÁ, 2002). Pacient podstupuje předoperační vyšetření, zahrnující kontrolu počtu ERY, TMC a stanovení množství hemoglobinu. Zjišťuje se přítomnost srdeční, respirační či koagulační poruchy.

Než se provede transfúze, je nutné vzít v úvahu věk pacienta, předchozí výskyt anemie, zdravotní problémy, anestezii, množství hemoglobinu a tekutin (ŠECLOVÁ, 2002).

U každého odběru dárcovské krve je povinně stanovená krevní skupina dárce, přítomnost Rh(D) znaku a vyšetření nepravidelných protilátek proti ERY. Výsledek na zjištění HIV infekce, hepatitidy B a C a syfilidy musí být negativní. Dále se požaduje sedimentační vyšetření krve, provedení krevního obrazu a vyšetření moče a močového sedimentu.

Laboratorní předtransfúzní vyšetření stanoví krevní skupinu pacienta a výskyt nepravidelných protilátek proti ERY, případně je identifikuje. Vybere se vhodný TP. U buněčných TP následuje zkouška slučitelnosti (CELEROVÁ, 2003).

Za transfúzi zodpovídá lékař, který ji provádí. Před ní je nutné zkontrolovat totožnost pacienta, výsledky laboratorního vyšetření a expiraci přípravku. Před, v okamžiku i čtvrt hodiny po zahájení transfúze, dále každou hodinu během transfúze a čtyři hodiny po jejím ukončení se měří tělesná teplota, rychlost dýchání, tep, tlak a dělá se vyšetření moče pacienta. Zbytek použitého TP a použitý transfúzní set musí být při teplotě 2-6 °C uschován na oddělení po dobu jednoho dne od podání transfúze (CELEROVÁ, 2003, ŠECLOVÁ, 2002).

Krevní převod se běžně uskutečňuje kapénkovým způsobem. Rychlost je 60-80 kapek za minutu. Transfúze jedné konzervy nemá přesáhnout dobu dvou hodin (BRACHTLOVÁ, 2006).

Před podáním každého nového krevního vaku při aplikaci více TU musíme znovu provést kontrolní zkoušky. Každý další vak musí být podán novou převodní soupravou.

Provedená transfúze vždy podléhá dokumentaci.

* Způsoby darování krve

Řadí se k nim *běžný odběr, plazmaferéza, cytaferéza a odběr autologní krve = autotransfúze*. (Aferéza je obecný pojem pro označení přístrojového odběru).

Plazmaferéza

Odebere se při ní plazma z PK a ERY se dají zpět dárci.

Cytaferéza

Odebírají se formované krevní elementy, například TMC, ERY a leukocyty. Ostatní složky krve se vracejí dárci.

Autotransfúze

Pacient daruje svou krev pro vlastní použití. V praxi se upřednostňuje (WALSH, 2009). Tento způsob je pro pacienta nejbezpečnější a představuje minimální komplikace. Autotransfúze se uplatňuje například při předcházení aloimunizaci, při požadavku na krev vzácného genotypu, při výskytu aloimunitních protilátek u pacienta či při odmítání krve z náboženského přesvědčení. Používá se při plánovaných operacích.

* Druhy autotransfúze

Předoperační odběr krve

Uskutečňuje se před plánovanou operací, kdy očekáváme krevní ztráty vyšší než 800-1 000 ml. Pacient daruje krev jeden až pět týdnů před plánovaným chirurgickým výkonem, nejpozději tři dny před jeho provedením (KUBISZ ET AL., 2006, HERYNKOVÁ, KASAL, 2006). Optimální časový interval mezi jednotlivými odběry je pět až sedm dní. Zpravidla se odebírají dvě až tři jednotky PK (VOJKŮVKOVÁ, 2010). Nesmí se provést u pacientů s aktivní bakteriální infekcí, sepsí, při poklesu iniciálního hemoglobinu pod 110 g/l, s nestabilním kardiovaskulárním onemocněním, u nekontrolovatelné hypertenze, v přítomnosti protilátek proti viru hepatitidy C a HIV viru, a dále v případě, že má pacient víc než 70 let či v těhotenství (HERYNKOVÁ, KASAL, 2006).

Předoperační hemodiluce

Odehrává se bezprostředně před operací, zpravidla na operačním sále, kdy se odebrané množství krve nahrazuje vhodným i.v. podaným roztokem (KUBISZ ET AL.,

2006). Proběhne zředění krve za současného udžení normovolémie (CELEROVÁ, 2003). Při operaci tak ztrácí pacient krev s nízkým obsahem ERY (VOJKŮVKOVÁ, 2010). Odebraná krev pak slouží k doplnění krevní ztráty během operace (STIBOR, 2010).

Intra- nebo post-operační odběr krve, rekuperace, tzv. „Cell Saver“

Užití této metody má význam, očekáváme-li při operaci ztráty krve větší než litr. Skládá se ze sběru, filtrace a retransfúze krve z čistého operačního pole. Retransfúze ERY probíhá okamžitě v průběhu operace (KUBISZ ET AL., 2006). Lze tak pacientovi dodat až polovinu ztracených ERY.

* Použití transfúzních přípravků

Zajišťují substituční funkci. Při transfúzi se aplikuje pacientovi jen ta složka krve, kterou nezbytně potřebuje (TESAŘOVÁ ET AL., 2005).

V poslední době se objevuje snaha o minimalizaci užití TP (MÁCA ET AL., 2009). Užívá se bezkrevní medicína (STIBOR, 2010). Každá transfúze hodnocená jako neindikovaná je kontraindikovaná (KUBISZ ET AL., 2006). Krev je vzácný zdroj, se kterým se musí šetřit.

* Možnosti snížení užití transfúzních přípravků

Použití transfúze se dá omezit u anemických pacientů včasnou léčbou příčiny anémie. Neopodstatněné často bývá předoperační podání transfúze u pacientů s cílem zajistit dostatečné množství hemoglobinu. Při chybění hemoglobinu často stačí užívání přípravků se železem (ŠECLOVÁ, 2002).

* Druhy transfúzních přípravků

Plná krev, celá krev

Odebírá se do systému dvou plastových vaků. Jeden vak obsahuje antikoagulas, druhý konzervans pro ERY (ANDĚL ET AL., 2001). TU má 405-495 ml PK a 63 ml antikoagulačního roztoku. Neobsahuje žádné funkční TMC ani žádné labilní KF (FV, FVIII). Skladovací podmínky požadují teplotu 2-6 °C. Expirace je do 21. dne po odběru. Při skladování delším, než den od odběru, ztrácí PK své výhodné vlastnosti. Roste tvorba mikroagregátů, z odbouraných leukocytů se uvolňuje draslík a proteázy a s tím souvisí aktivace plazmatických faktorů (VOJKŮVKOVÁ, 2010).

S transfúzí PK se začíná do uplynutí půl hodiny od vyjmutí z mrazničky a má skončit do čtyř hodin od jejího počátku.

Vyazuje imunosupresivní efekt. Její podání se dnes moc neuplatňuje. Setkáváme se s ní spíše ve válečné medicíně (SEIDLOVÁ, 2010).

ERY ve skladované krvi mají nízký obsah 2,3-difosfoglycerátu a získávají zvýšenou afinitu ke kyslíku. Uvolňování kyslíku je proto zhoršeno (ŠEVČÍK, HUSA, 2003).

Aplikuje se výhradně stejnoskupinová PK. Vyjímecně se může transfundovat PK skupiny 0 Rh(D) negativní, bez provedení křížové zkoušky. Ta se však dodatečně provede. Podává se k náhradě ERY při akutní krevní ztrátě doprovázené snížením BV nebo při nedostupnosti koncentrátů ERY (ŠECLOVÁ, 2002).

Čerstvě zmražená plazma

FFP se získává frakcionováním PK nebo přístrojovou plazmaferézou. Jiná plazma se v dnešní době nevyrábí (BRACHTLOVÁ, 2006). Využívá se jako výchozí materiál pro získání albuminu, KF a inhibitorů (BUREŠ ET AL., 2003).

Zmrazení přípravku na teplotu $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ probíhá během jedné hodiny po odběru. Šokové zmrazení zajistí funkčnost labilních KF (HERYNKOVÁ, KASAL, 2006). Může se skladovat při teplotě $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu jednoho roku, při $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ až dva roky. FFP se vydává až po uplynutí třech měsíců, kdy se znovu sérologicky vyšetří dárce na přítomnost infekčních chorob (BRACHTLOVÁ, 2006).

Skládá se z vody, albuminu, imunoglobulinu a dalších plazmatických bílkovin. Obsahuje KF a inhibitory ve vyvážené koncentraci. Proto vykazuje omezenou možnost napravit nepoměr koagulační rovnováhy, který se vyskytl již před krvácením (BULIKOVÁ ET AL., 2008). V jednom ml teoreticky obsahuje jednu mezinárodní jednotku (IU) každého KF (PTÁK, 2005). Hladina FN se odvíjí od hladiny FN v krvi dárce (PTÁK, 2005). Přípravky se mezi sebou liší. U nás je registrovaný například Octaplas (COHEN, BAGLIN, 2009). 1 TU obsahuje 80-92% plazmy a 8-20% citrátu. Transfúze plazmy vyžaduje shodu v AB0 systému. V naléhavých případech se podává AB plazma, která nemá žádné aglutininy (KUBISZ ET AL., 2006).

Rozmrazuje se v krevní bance ve speciálním zařízení nebo ve vodě teplé $30-37\text{ }^{\circ}\text{C}$ přímo na oddělení. Rozmrazení je jednou z metod inaktivace virů (VOJKŮVKOVÁ,

2010). Trvá půl hodiny. S tímto zdržením je třeba počítat před použitím. Protože labilní KF se rychle odbourávají, musí se FFP aplikovat do šesti hodin od doby roztavení (ŠECLOVÁ, 2002). Navíc čím déle je FFP vystavena vyšší teplotě, tím více bakterií se v ní množí. Není možné ji znovu zmrazit.

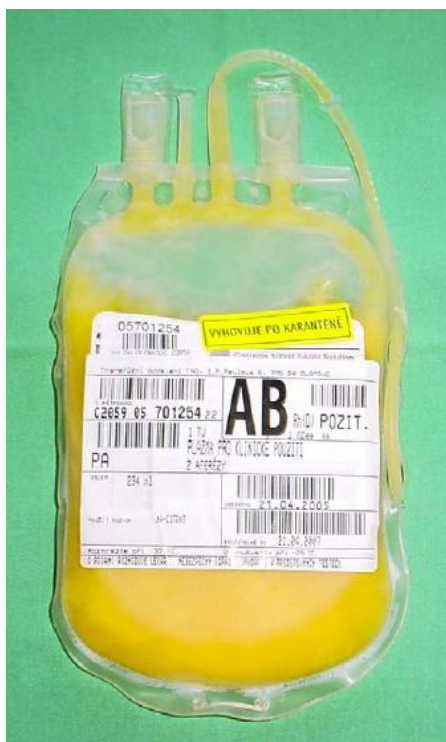
Ve Velké Británii počet transfúzí FFP postupně rostl. Z 307 804 jednotek v roce 1999 až na 347 882 jednotek v roce 2005 (COHEN, BAGLIN, 2009).

Tradičně se používá k hrazení krevních ztrát spolu s koncentrátem ERY místo PK. V minulosti bylo doporučeno, aby na tři až čtyři TU resuspendovaných ERY bez buffy-coatu byla podána jedna TU FFP. Na dva litry náhradních roztoků se aplikuje jedna TU FFP (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006). U ŽOK se dávka FFP obvykle pohybuje v rozmezí 10-20 ml/ kg, u 70 kg dospělého tomu odpovídá čtyři až šest TU (SEIDLOVÁ ET AL., 2009). V současné době se doporučuje, aby u ŽOK byly FFP a koncentráty ERY podávány v poměru 1:1 až 1:2. K dosažení hemostaticky účinné plazmatické hladiny je potřeba hradit velká množství, jelikož hladiny KF a FN jsou nízké (ČUNDRLE, 2007). Oběhové přetížení je nutno zvážit u pacientů s ledvinovým a srdečním selháváním. FFP se nepodává pravidelně dlouhodobě, mohl by totiž selhat očekávaný substituční efekt labilních KF. Jejich hladina totiž rychle klesá. Ke zvýšení aktivity KF a inhibitorů o 1-2 % je nutná dávka jednoho ml FFP/ kg (MUELLER ET AL., 2002). Jeden litr FFP poskytne v průměru 2,69 gramů FN (COHEN, BAGLIN, 2009). Použití FFP má u pacientů s jaterním onemocněním doprovázeném akutním nebo hrozícím krvácením výhody oproti koncentrátům jednotlivých KF (MUELLER ET AL., 2002). FFP se neuzívá tradičně jako plazma expandér. V takovém případě dostávají přednost KRY.

Užívá se při vrozeném chybění KF, pokud není k dispozici koncentrát konkrétního faktoru. Při prodloužení trombinového času o více než čtyři sekundy a aPTT o více než deset sekund. Dále v případě, že je PT delší než 1,5 násobek normy a krvácení pokračuje. U nás se stává FFP zdrojem převážně FV a FXI (BULÍKOVÁ ET AL., 2008). Dále se aplikuje u DIC při chybění více KF, při masivním krvácení nebo transfúzi. Existují parametry krevního srážení, které jsou limitující při masivním krvácení. Vyskytnou-li se při doplňující léčbě FFP, ukazuje to na malou pravděpodobnost zvládnutí krvácení pouze jejím podáváním (BULÍKOVÁ ET AL., 2008). Lékaře to navádí k užití doplňující nebo jiné léčby.

Při trombotické trombocytopenické purpře se používá FFP jako náhradní tekutina pro výměnu plazmy (COHEN, BAGLIN, 2009).

V průběhu transfúze může dojít k metabolické alkalóze, neboť FFP obsahuje velké množství citrátu a ten se v organismu rozkládá na bikarbonát (ČUNDRLE, 2007). Velký obsah citrátu souvisí i s přívodem kalcia. Chelátová citrace plazmy zapříčiňuje hypokalcémii a tím zhoršení srážení krve. Poločas KF a inhibitorů je odlišný.



Obr. č. 4 - Čerstvě zmražená plazma (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006)

Kryoprecipitát, kryoprotein

KP se zpravidla dodává jako konzerva od jediného dárce. Jak bylo uvedeno výše, může se získat i smísením od více dárců (ŠECLOVÁ, 2002). Skladuje se při teplotě $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ až jeden rok. Skládá se z kryoglobulinové frakce plazmy. Přípravuje se z FFP pomalým tavením při teplotě $2\text{--}6\text{ }^{\circ}\text{C}$. Při této teplotě dále proběhne centrifugace. Plazma tvořící supernatant se z větší části oddělí, nechá se jí přibližně jen 10 ml. Usazený sediment tvoří kryoglobulin. Takto připravená TU KP o objemu asi 35 ml je znovu zmrazena (VOJKŮVKOVÁ, 2010). Má definovaný obsah FN v g/ ks.

KP se podává, klesne-li hladina FN pod jeden g/ l (SCHREIBER, 2007) či při hemofilii. Používá se také jako náhrada při chybění koncentráту FN, preparátů s FVIII, FXIII a vWF. V terapeutické dávce pro dospělého (320-340 ml) obsahuje čtyři gramy

FN. Ve srovnání s FFP způsobí KP rychlejší vzrůst hladiny FN (COHEN, BAGLIN, 2009).

Nevýhodami při podání jsou nutnost zjištění krevní skupiny, časová prodleva potřebná k rozmrazení, podání velkého množství TU a bezprostřední aplikace ihned po rozmrazení.

K-plazma, kryosupernatant, plazma bez kryoproteinu

Jedná se v podstatě o vedlejší produkt, který vzniká při přípravě KP (VOJKŮVKOVÁ, 2010). Oproti FFP má nižší hladiny FVIII, FV, vWF a FN.

Užívá se k substituci KF, s výjimkou FV, FVIII a FN. Její použití není běžné.

Leukocytární transfúzní přípravky

• Granulocyty z plné krve

Přípravek se skládá z granulocytů v suspendované plazmě z buffy coatu PK (CELEROVÁ, 2003).

• Granulocyty z leukaferézy

Získává se leukaferézou prostřednictvím separátoru (CELEROVÁ, 2003).

Oba výše zmíněné granulocytové TP se používají u septických pacientů s neutropenií nebo v případě, že trpí funkční poruchou granulocytů (CELEROVÁ, 2003).

Erytrocytové transfúzní přípravky

Skladují se při teplotě 2-6 °C. Teplota pod 2 °C vyvolává hemolýzu. Ta způsobuje smrtelné komplikace. Teplota nad 6 °C znamená možnost kontaminace přípravku. Přenášejí se v chladničce.

Požadavkem na výběr správného TP ERY je slučitelnost v AB0 i Rh(D) systému. Na transfúzní stanici se provádí křížová zkouška. Umožňuje zjistit, zda má pacient v krvi protilátky proti přijatým ERY. Rh(D) pozitivní příjemce může bez problémů dostat transfúzi Rh(D) negativních ERY. Ovšem Rh(D) negativní příjemce nesmí dostat transfúzi Rh(D) pozitivních ERY. Většina evropské populace (84 %) je Rh(D) pozitivní. Pokud se jedná o život zachraňující indikaci, přistupujeme k transfúzi ERY krevní skupiny 0 Rh(D) negativní (KUBISZ ET AL., 2006).

Transfúze ERY pomáhá zvládnout klinické komplikace anémie, například dušnost, zhoršení angíny pectoris či oběhové selhávání. Lékař musí posoudit transfúzi ERY komplexně. Kromě koncentrace hemoglobinu zvažuje možnosti oxygenace pacienta, stav krevního oběhu, afinitu hemoglobinu ke kyslíku a etiologii anémie (ADAM ET AL., 2007).

Při akutní ztrátě krve posuzujeme indikaci transfúze ERY podle odhadnuté ztráty nebo podle množství hemoglobinu. Transfúze se podává při poklesu hemoglobinu pod hodnotu 70 g/l, tato hodnota je však jen orientační. Pro její správné určení je totiž nutné brát v úvahu věk pacienta (ADAM ET AL., 2007). Ztráta 30-40 % krve zpravidla vyžaduje potřebu transfúze (BULÍKOVÁ ET AL., 2008). Transfúze se doporučuje, je-li hladina hemoglobinu před operací nižší než 80 g/l nebo hematokrit nižší než 0,26. U pokračujícího krvácení udržujeme pomocí transfúze hladinu hemoglobinu nad 80 g/l (STAINSBY ET AL., 2006). Nízká hladina hemoglobinu pod 50 g/l ohrožuje životní funkce (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006). Erytrocytové TP se dále používají při závažné myelosupresi či výměnné transfúzi.

Při hemolytické anémii na autoimunitním podkladě se doporučuje klid na lůžku a oxygenoterapie. Transfúze je v tomto případě indikována při poklesu hemoglobinu pod 50 g/l.

Před transfúzí se ověří AB0 slučetelnost příjemce a TP ERY bed-side testem. Při transfúzi se rychle aplikuje 10-20 ml TP ERY, pak následuje čtyřminutové zpomalení či zastavení a pacient se pozoruje. Tento biologický pokus opakujeme celkem třikrát. Neprojeví-li se žádná nežádoucí reakce, pokračuje se v transfúzi a pacient se stále pozoruje (CELEROVÁ, 2003).

V dlouho uskladněných TP ERY se hromadí draslík (WALSH, 2009) a dochází k tvorbě mikroagregátů. Proto je nutné používat transfúzní filtry (STIBOR, 2010).

- **Koncentrát erytrocytů („erymasa“, „krev zbavená plazmy“)**

Má objem 150-200 ml. Vhodný je v situacích, kdy pacientovi hrozí objemové přetížení (BRACHTLOVÁ, 2006).

- **Promyté erytrocyty**

Obsahují ERY a izotonický roztok. Jedná se o suspenzi ERY, ze které byla odstraněna většina plazmy s obsahem protilátek a komplementových složek, leukocytů

a TMC. K promývání slouží fyziologický roztok. Probíhá centrifugace a odstranění supernatantu. Tento postup se zpravidla opakuje třikrát (VOJKŮVKOVÁ, 2010).

Podávají se k doplnění ERY u pacientů s protilátkami proti plazmatickým bílkovinám a u pacientů s hemolytickou anémií zapříčiněnou komplementem. Takovým příkladem je paroxysmální noční hemoglobinurie (HERYNKOVÁ, KASAL, 2006).

- ***Ozářené erytrocyty***

Používají se při předcházení reakce štěpu proti hostiteli u pacientů, kteří mají výrazně oslabený imunitní systém (BUREŠ ET AL., 2003).

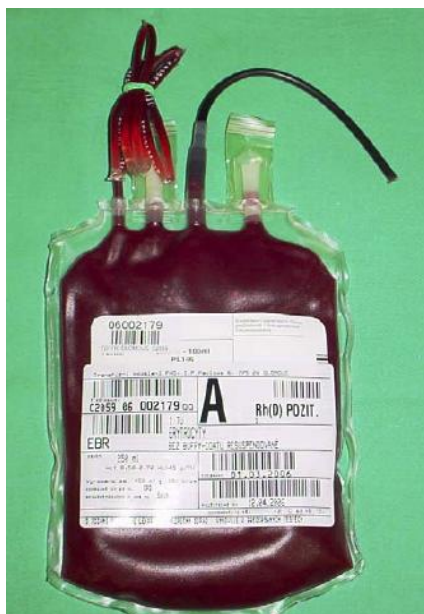
- ***Erytrocyty bez buffy coatu***

Obsahují ERY bez buffy coatu, část plazmy a antikoagulační roztok. „Buffy coat“ tvoří tenkou vrstvu mezi plazmou a hmotou ERY, obsahuje hodně leukocytů a TMC. Odstranění buffy coatu snižuje pravděpodobnost vzniku mikroagregátů.

- ***Resuspendované erytrocyty bez buffy coatu***

Připravuje se centrifugací PK a následným odstraněním nejsvrchnější vrstvy plazmy a vrstvy „buffy coatu“ o objemu 20-60 ml (VOJKŮVKOVÁ, 2010). K ERY se přidává resuspenzní roztok. Jedna TU má objem 300-400 ml. Resuspenzní roztok z toho tvoří 100 ml.

Z přípravků ERY se používá nejčastěji. Má snížené riziko potlačení imunity a leukocytární senzibilizace (BUREŠ ET AL., 2003). Indikace přípravku je při ztrátě poloviny objemu krve v průběhu tří hodin, při těžké anémii, nebo pokud potřebujeme zlepšit výsledky krevního obrazu před operačním zákrokem.



Obr. č. 5 - Erythrocyty resuspendované bez buffy-coatu (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006)

- **Resuspendované erythrocyty**

Získávají se z jednotky PK odstraněním plazmy. K ERY se přidá 100 ml resuspenzního roztoku. Ten obsahuje glukózu, manitol, adenin a fyziologický roztok (HERYNKOVÁ, KASAL, 2006). Resuspenzní roztok ovlivňuje životnost ERY (VOJKŮVKOVÁ, 2010).

- **Deleukotizovaný erythrocytový koncentrát**

Připravuje se na filtru oddělujícím leukocyty. Filtrace se má uskutečnit do jednoho dne po odběru. Tím se brání uvolnění látek z rozpadlých leukocytů. V jedné TU má stanovené množství leukocytů méně než 10^6 . Nepotlačuje imunitu a nesenzibilizuje proti leukocytům. Odstraněním leukocytů se minimalizuje tvorba cytokinů a přenos cytomegaloviru.

Přednost v užití má tento přípravek u pacientů imunosuprimovaných, s antileukocytárními protilátkami či transplantovaných.

- **Resuspendované deleukotizované erythrocyty**

Množství leukocytů se pohybuje pod 5×10^6 / 1 TU a jsou přítomné resuspendované ERY. Toleruje se ztráta nejvíce 15 % původního objemu ERY (VOJKŮVKOVÁ, 2010).

• *Zmrazené erytrocyty*

Obsahují kryokonzervované ERY. Zisk ERY probíhá z PK. Po přidavku kryoprotektivní látky se skladují při $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Musí se zmrazit do týdne po odběru (VOJKŮVKOVÁ, 2010). Kryoprotektivní látky pronikají do buňky, vytlačují vně vodu. Při zmrazení tedy krystaly vody buňky neničí (VOJKŮVKOVÁ, 2010).

Snížením teploty pod bod mrazu klesá metabolická aktivita buněk. Buněčné složky krve lze uchovávat déle.

Před aplikací se rozmrazí, promyjí a resuspendují v izotonickém roztoku NaCl.

Trombocytové transfúzní přípravky

Uchovávají se při pokojové teplotě. Protože hrozí riziko shlukování, musí se stále míchat. Doba použitelnosti je nejvýše pět dní. Transfúze TMC se musí uskutečnit co nejdříve. Transport se provádí v přenosné tašce udržující teplotu $20\text{-}24\text{ }^{\circ}\text{C}$. Při transfúzi se dodržuje shoda v ABO a Rh(D) systému. Provedení zkoušek slučitelnosti při podání trombocytových přípravků není běžné, dělá se jen u imunizovaných pacientů s protilátkami proti TMC nebo lidskému leukocytárnímu antigenu (HLA) (HERYNKOVÁ, KASAL, 2006). Počet TMC se doporučuje zkontrolovat přibližně za hodinu po transfúzi. Jedna TU trombocytového koncentrátu stojí 7 518 Kč (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006). Představují největší riziko bakteriální kontaminace. Podávání TMC u pacientů se zachovalou funkcí kostní dřeně a zvýšenou periferní destrukcí destiček, je zpravidla zbytečné. Pokud však hrozí v takových případech ŽOK, TMC se podávají. I jejich krátkodobý vzestup může totiž významně pomoci hemostáze (PENKA ET AL., 2003).

• *Trombocyty z aferézy*

Připravují se trombocyt aferézou od jednoho dárce. Mají deklarovaný obsah TMC v jedné TU. Jejich počet je buď 200×10^9 nebo 300×10^9 . Ostatní složky krve kromě TMC se vrací zpět dárci.

Jeden trombocytový koncentrát z aferézy navýší počet TMC o $20\text{-}25 \times 10^9/l$. Riziko vzniku refrakternosti proti TMC je zde nižší, než u TMC získaných z PK. Souvisí to s tím, že terapeuticky účinné množství TMC pochází od jednoho dárce. Takovému přípravku se dává přednost v případě, že má pacient dostávat opakovaně transfúzi TMC (BUREŠ ET AL., 2003). Platí, že standardně odebraná jednotka TMC

z aferézy nahradí trombocytární přípravek složený ze směsi asi pěti jednotek TMC získaných z buffy coatu (VOJKŮVKOVÁ, 2010).

K vytvoření TMC z aferézy lze použít i resuspenzní roztok. Ten nahradí asi 2/3 dárcovské plazmy. Neúčinek transfúze očekáváme v případě rychlého zničení nebo vychytávání TMC.

• ***Trombocyty z aferézy deleukotizované nebo ozářené ionizujícím zářením***

Zaručují počet leukocytů pod 10^9 / TU. K odstranění leukocytů slouží filtrace.

Užívají se v případech, kdy pacienti mají v anamnéze potransfúzní horečnatou reakci, protilátky proti HLA antigenům, u hematologických pacientů a u pacientů s imunosupresivní či cytostatickou léčbou.

• ***Zmrazené trombocyty***

TMC se získají trombocytferézou. Po přidání kryoprotektiva, které musí nastat do jednoho dne od oddělení, se skladují při teplotě pod bodem mrazu (VOJKŮVKOVÁ, 2010).

• ***Trombocyty z plné krve (trombocyty z buffy coatu)***

Jednotlivá TU obsahuje TMC získané z jedné darované jednotky. Skládá se nejméně z 55×10^9 TMC (DeLOUGHERY, 2004).

Smíšená jednotka obsahuje nejméně 240×10^9 TMC získaných z pěti darovaných jednotek.

Transfúze TMC suspendovaných v plazmě má přidanou výhodu náhrady KF (DeLOUGHERY, 2004).

Indikacemi k užití přípravku je krvácení se sníženým počtem TMC pod 50×10^9 / l, stav bez krvácení s počtem krevních destiček pod $10-20 \times 10^9$ / l s poruchou krvetvorby zapříčiněnou dřeňovou hypoplázií nebo vrozeným chyběním kostní dřeně, počet TMC menší než 50×10^9 / l u pacientů bez krvácení chystajících se na chirurgický výkon či iatrogeně zapříčiněná funkční porucha TMC (PTÁK, 2005).

Pokud pacient trpí chronickou trombocytopenií v důsledku selhání krvetvorby, podávají se mu spíše perorálně antifibrinolytika, než aby se hned přistoupilo k nákladné substituci TMC každé dva až tři dny (ADAM ET AL., 2007).

Dospělému člověku se obvykle podává jedna jednotka trombocytového koncentrátu na deset kg hmotnosti (ŠECLOVÁ, 2002). Rizikem je rozvoj refrakterního stavu, při opakovaných transfúzích. Může vzniknout i potransfuzní purpura a horečnatá reakce.

Antitrombin III

Jedná se o lidský, tepelně upravený antitrombin III.

Indikací k podání je nedostatek antitrombinu III (pokles pod 70 %), léčba trombembolických komplikací a poranění, akutní selhání jater, DIC, nefrotický syndrom či užití u mimotělního oběhu v kardiochirurgii.

Cena 1 000 IU antitrombinu III je 12 493 Kč (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006). K podpoře koagulace se tradičně toto množství podává společně se dvěma jednotkami FFP a nízkomolekulárním heparínem (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006).

Krevní deriváty

* Příprava

Jedná se o hromadně vyráběné léčivé přípravky. Vyrábí se komerčně farmaceutickými firmami ze směsi plazmy mnoha dárců (několika set) získané na transfúzním oddělení nebo se využívají rekombinantní metody. K výrobě derivátů slouží PK. Jsou drahé. Při zpracování se užívají fyzikálně-chemické postupy. Ty umožňují oddělení a koncentrování jednotlivých bílkovinných součástí plazmy. Podléhají kontrole metodami inaktivace patogenů (TESAŘOVÁ ET AL., 2005, MÁČA ET AL., 2009, KUBISZ ET AL., 2006).

* Užití

Jejich podání vyžaduje konzultaci s hematologem. Krevní deriváty mají vysokou koncentraci, proto se očekávaný terapeutický účinek objeví již při podání malého objemu (HERYNKOVÁ, KASAL, 2006).

* Druhy krevních derivátů

Koncentráty albuminu

Není známa hraniční hodnota hypoalbuminémie, která by udávala, kdy je nutno použít substituci albuminem (DROBNÝ, 2002). Lidský albumin se získává Cohnovou frakcionací objemných směsí plazmy od lidských dárců. Pokud se připravuje správně,

nehrozí žádné riziko virové kontaminace. V České republice je registrovaný přípravek Flexbumin.

Existuje v různých formách. Například jako 5 % izonkotický (obsahuje 50 mg/ml albuminu) a 20 % hyperonkotický (obsahuje 200 mg/ml albuminu) (BOLDT, SUTTNER, 2005). Koncentrace albuminu ovlivňuje acido-bazickou rovnováhu (SONI, 2009). 100 ml láhev 20 % albuminu obsahuje 20 g albuminu, 70-160 mmol/l sodíku, méně jak 10 mmol/l draslíku. 5 % albumin má složení 130-160 mmol/l sodného kationtu, obsahuje méně jak 1 mmol/l draselného kationtu a množství báze, vápenatých a chloridových iontů se podle druhu albuminu mění.

Nebezpečí při nakládání s albuminem představuje nadměrná hladina hliníku, která vzniká při skladování jeho roztoků ve skleněných nádobách (DROBNÝ, 2002). Byl zaveden požadavek omezení rychlosti převodu roztoku albuminu, jelikož se objevila kontaminace krve příjemce, vlivem endogenních látek, které se objevovaly v krvi dárce. Takovou endogenní látkou je třeba prekalikreinový aktivátor = Hagemannův faktor (DROBNÝ, 2002). Rychlý příliv většího množství těchto látek způsobí vážnou hypotenzi. Aplikace 20 % albuminu může vyvolat akutní rozšíření intravaskulárního objemu doprovázeného otokem plic (ŠECLOVÁ, 2002). Hemostázu narušuje prostřednictvím hemodiluce, a také samotným vlivem molekul roztoku - per se. Je schopen interagovat s fibrinem, zesiluje vliv antitrombinu k FXa, zpomaluje přilnavost TMC a snižuje hladinu vápníku (MÁCA ET AL., 2009). Lidský albumin není vhodné používat jako náhradní roztok. Anafylaktické reakce se vyskytují u méně než 1 % případů.

Mezi indikace podání albuminu se řadí náhrada tekutiny při terapeutické výměně plazmy. Dále léčba otoku, který odolává působení diuretik u pacientů s nízkou proteinémií (ŠECLOVÁ, 2002). Užívá se při jaterním onemocnění nebo při chybění plazmy či albuminu před, během a po operaci (BRACHTLOVÁ, 2006). K nízké hladině albuminu v krvi vede například hladovění, jaterní onemocnění, preeklampsie, nádory, popáleniny, poranění, operace a sepse. Hladiny albuminu se rychle mění při vážném akutním onemocnění (SONI, 2009).

Koncentráty imunoglobulinů

Většina z nich obsahuje imunoglobulin G. Zdrojem imunoglobulinů se stává plazma imunizovaných dárců (HERYNKOVÁ, KASAL, 2006). Indikaci k podání představuje hypogamaglobulinémie, léčba virových infekcí aj.

Koncentrát fibrinogenu

Při krevních ztrátách a po podání náhradních roztoků, klesá koncentrace FN velmi rychle. Jeho endogenní tvorba v játrech k vyrovnání nestačí. Při diluční koagulopatii FN zpevňuje sraženinu (ČUNDRLE, 2007). Firemním preparátem FN u nás používaným je Haemocomplettan P. Cena za jeden gram se pohybuje kolem 4 736 Kč (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2007). Podává se při výskytu krvácení doprovázeném poklesem FN pod jeden g/ l, u získané nebo vrozené hypofibrinogenémie, nebo u dysfibrinogenémie. Úvodní infúzní dávka FN, která se užívá, je 2-4 gramy. Předpokládá se, že dávka tři gramy zvýší množství FN v plazmě o jeden g/ l. Existuje obava z podnícení spotřeby FN při jeho substituci (CHRENKOVÁ, 2009). Koncentrátu FN se dává přednost před KP v léčbě hypodysfibrinogenémie či hypofibrinogenémie (COHEN, BAGLIN, 2009). Pokles FN zpravidla doprovází rozsáhlé jaterní poškození, DIC či aktivaci fibrinolýzy.

Koncentráty koagulačních faktorů

Vyrábí se frakcionací z KP. Vyskytují se v sušené formě. Jsou určeny k i.v. aplikaci po rozpuštění ve sterilní vodě.

• Koncentrát koagulačního faktoru VII

S užitím tohoto přípravku je spojený výskyt tromboembolických komplikací. Poločas je krátký (4-6 hodin). Užívá se při chybění FVII, při nápravě antikoagulační léčby antagonisty vitamínu K a při jaterních poruchách.

• Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa), NovoSeven® (firemní preparát)

Jedná se o glykoprotein, závislý na vitamínu K. Tvoří jej 406 aminokyselin. Svou strukturou se podobá plazmatickému FVIIa. MW se pohybuje kolem 50 000 Da. Vyrábí se z ledvinných buněk mláďat křečků tzv. „baby hamster kidney“, prostřednictvím metod genového inženýrství (SEIDLOVÁ, 2010). Účinný je v dvouřetězcové formě. Během výroby probíhá čistící proces zajišťující odstranění všech exogenních virů. Lahvička obsahuje bílý prášek lyofilizované drogy, který se

před užitím rekonstituuje vodou na injekci. Podává se jako pomalá intravenózní bolusová dávka. Hlavním výrobcem je Novo Nordisk A/S v městě Bagsvaerd (Dánsko) (HOLUB ET AL., 2005).

Lahvička lyofilizovaného prášku může obsahovat například 1 200 nebo 2 400 μg rFVIIa. Po rekonstituci vodou na injekci (2,2 a 4,3 ml) obsahuje každá lahvička zhruba 600 μg NovoSeven® v ml (NOVO NORDISK, 2007).

Přípravek se uchovává v chladničce. K transportu jsou určeny speciální chladicí boxy. Nyní je však dostupná i nová formulace rFVIIa, která je stabilní při pokojové teplotě. Klinické indikace, dávkování a farmakokinetika se mezi těmito dvěma formami neliší (BYSTED, 2007). NovoSeven® se nemá používat současně s prothrombin komplex koncentrátem (PCC) nebo aktivovaným PCC (NOVO NORDISK, 2007).

Na počátku 80. let minulého století byl rFVIIa vyvinut k léčbě pacientů s hemofilii a inhibitory (HEDNER, KIESEL, 1998). K těmto účelům byl v Evropě povolen v 90. letech, v USA v roce 1999 a v Japonsku v roce 2000 (DUTTON, STEIN, 2006, HEDNER, LEE, 2011). První hemofilický pacient s inhibitory byl úspěšně léčen rFVIIa roku 1988. Program v USA dovolil použití rFVIIa u hemofilických pacientů s inhibitory, kteří nereagovali na dostupnou léčbu již roku 1989. Tehdy nebyl, ale ještě plně schválen dostupnými orgány (HEDNER, LEE, 2011).

Jeho účinek u hemofiliků nezávisí na hladině inhibitoru proti FVIII/FIX (JOHANNESSEN ET AL., 2000).

Mechanismus účinku rFVIIa spočívá při užití farmakologické dávky v přímě aktivaci FX přímo na povrchu TMC, bez ohledu na to, zda je dostupný FVIII či FIX a TF. Tento mechanismus se neuplatňuje při fyziologických hodnotách FVII (HEDNER, 2006, SEIDLOVÁ, 2010, PTÁK, 2009). Ve srovnání s fyziologickými hladinami FVIIa prudce stoupá jeho hladina (PTÁK, 2009). Dávka 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rFVIIa zvětší koagulační aktivitu FVII oproti výchozím hodnotám 155 krát (SCHREIBER, 2007). Bylo zjištěno, že v nepřítomnosti FVIII/FIX musí být rFVIIa dostupný v desetinásobně vyšší koncentraci, než jsou-li faktory přítomné, aby se vyprodukovalo stejné množství trombinu (MONROE, 1997).

Po zvýšené tvorbě trombinu následuje růst pevné fibrinové zátky. Popsaný mechanismus účinku se neuplatní, není-li splněna podmínka předchozí aktivace TMC. rFVIIa zvyšuje tvorbu počátečního trombinu, tím zkracuje dobu potřebnou k aktivaci

TMC. Podílí na zvýšeném ukládání fibrinu k trombogenním povrchům, fibrin váže trombin na tyto povrchy. TMC pod vlivem rFVIIa nabývají schopnost zvýšené přilnavosti a agregability, fosfolipidové molekuly umístěné na jejich površích se stávají snadno dostupné (fosfatidylserin). Uplatňují se zesílené interakce mezi TMC zprostředkované vazbou trombinu k destičkovému glykoproteinu Ib (LISMAN ET AL., 2005).

Výhodou rFVIIa je, že působí pouze lokálně - v místě poranění se váže na TF (HEDNER, 2006, SEIDLOVÁ, 2010). To zajišťuje zřejmě i jeho bezpečnost (HEDNER, 2007). Náhrada tvorby trombinu pomocí rFVIIa aktivuje trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy (TAFI) a faktor XIII (MONROE ET AL., 1997). Aktivace TAFI přispívá k zvýšené odolnosti proti rozpadu hemostatické zátky (LISMAN ET AL., 2002).

Dnes se rFVIIa užívá k léčbě krvácení u pacientů s hemofilii a inhibitory (20 % všech hemofiliků), při získané hemofilii, u vrozeného chybění FVII a FIX, při funkčních poruchách TMC, von Willebrandově nemoci, u pacientů s traumaty, jaterním poškozením, u poporodního krvácení, u léčby krvácení spojeném s nízkým počtem TMC, u pacientů s rizikem krvácení v důsledku antikoagulační léčby a dále u Glanzmannovy trombastenie s protilátkami k GP IIb-IIIa nebo HLA (SEIDLOVÁ, 2010, ROBERTS ET AL., 2004, HEDNER, 2006, HEDNER, EZBAN, 2007). Při krvácení u pacientů podstupujících antikoagulační léčbu napravuje rFVIIa mezinárodní normalizační poměr (INR) v průběhu deseti minut (DUTTON, STEIN, 2006). Evropská lékařská agentura schválila použití rFVIIa u pacientů, kteří nemají prospěch z transfúze TMC (HEDNER, 2008). U hemofiliků ani nehemofilických pacientů nehrozí vytvoření inhibitoru proti FVII/rFVIIa. Protilátky se vytváří u pacientů s nedostatečným množstvím FVII. Profylakticky se u hemofiliků rFVIIa opakovaně používá pro snížení četnosti krvácení do kloubů (HEDNER, 2008, HEDNER, EZBAN, 2007).

Dostupnost rFVIIa umožnila provádět u hemofiliků s inhibitory, u pacientů se získanou hemofilii a u pacientů s vrozeným chyběním FVII rozsáhlé operace (HEDNER, LEE, 2011, NOVO NORDISK, 2006). Díky tomu rostla postupně zkušenost s používáním rFVIIa. Byl schválen protokol k použití rFVIIa u hemofilických pacientů s inhibitory při ortopedických operacích. Podle tohoto protokolu se doporučuje podat předoperační bolusovou dávku 120-180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a v dvouhodinových intervalech pokračovat dávkami 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ po dobu dvou dní, po další dva dny se dávkovací interval

má zvýšit na tři hodiny. Pátý den po operaci se má znovu interval prosloužit na čtyři hodiny po dobu dalších tří dnů. Pak následuje šesti hodinový interval až do doby, kdy je pacient z nemocnice propuštěn (GIANGRANDE ET AL., 2009).

Pacienti s vrozeným chyběním FVII jsou léčeni při krvácivých příhodách a jako prevence před chirurgickou operací rFVIIa v dávce 15-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ v pěti hodinových intervalech, dokud není dosaženo hemostázy. Dávka a počet injekcí se upravuje individuálně (NOVO NORDISK, 2007).

Pro chirurgické záměry u pacientů s hemofilii a inhibitory se doporučuje podat bolusovou dávku rFVIIa 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ před operací a opakovat ji během dvouhodinových intervalů v průběhu operace. Po menších operacích se podává bolus co dvě hodiny v průběhu dvou dní, pak se interval prodlužuje na 2-6 hodin do doby zhojení. Po větších operacích se podává bolus co dvě hodiny po dobu pěti dnů, pak se interval prodlouží na čtyři hodiny do doby zhojení (NOVO NORDISK, 2007).

U získané hemofilie se k dosažení hemostázy doporučuje dávkování 70-90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ v 2-3 hodinových intervalech (NOVO NORDISK, 2007). Při krvácení spojeném s Glanzmannovou trombasténií se užívají dávky 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ každé dvě hodiny. Nejméně je nutno podat tři dávky (EMEA, 2009).

Při léčbě krvácejících příhod u hemofiliků s inhibitory se doporučuje podat bolusovou dávku 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a opakovat ji co dvě hodiny až do doby zastavení krvácení. Prokázala se úspěšnost dávek o velikosti 35-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Podaná dávka i zvolený časový interval se přizpůsobuje úrovni dosažené hemostázy a stupni závažnosti krvácení (NOVO NORDISK, 2007, HEDNER, 1996). U závažného krvácení by se mělo pokračovat po dosažení hemostázy v podávání dávky v 4-6 hodinových intervalech, aby se vytvořila pevná hemostatická zátka. Posthemostatické podávání rFVIIa by se však mělo minimalizovat (NOVO NORDISK, 2007).

Užití rFVIIa během operace sníží krevní ztráty a tím se vyhneme potřebě transfúze (DUTTON, STEIN, 2006). U nehemofilických pacientů snižuje užití rFVIIa úmrtnost (HEDNER, 2008).

Byl potvrzen nízký výskyt trombembolických komplikací po podání rFIIa (MONROE, 2006). Nepoužívá se však u pacientů s mechanickým cévním bypassem a opatrnost se vyžaduje u pacientů se stentem (DUTTON, STEIN, 2006). Riziko

trombembolické komplikace je bohužel také vyšší při včasné aplikaci rFVIIa (DUTTON, STEIN, 2006).

Stupeň rozvinutého hemoragického šoku nám může určit, zda bude pacient na léčbu rFVIIa odpovídat. Pokud je rFVIIa podán až pozdě v průběhu onemocnění, po masivní transfúzi, mnoho pacientů na léčbu nereaguje (CLARK ET AL., 2004, DUTTON, STEIN, 2006). Lepší účinnost vykazují rFVIIa při včasné podání. Tedy v době, kdy nemá pacient ještě rozvinutou acidózu a nejsou vyčerpány všechny TMC a KF (DUTTON, STEIN, 2006).

Pro zvýšení pohodlí je možno rFVIIa aplikovat v domácí léčbě samotným hemofilickým pacientem. Sledovaná účinnost byla původně 92 %. Nicméně počet dávek nutných k dosažení hemostázy se pohyboval kolem 2,2 (při jednotlivé dávce 90 µg/ kg) (KEY ET AL., 1998, HEDNER, ERHARDTSEN, 2003). Bylo prokázáno, že jediné podání rFVIIa v dávce 270 µg/ kg vyvolá stejný účinek jako podání tří jednotlivých dávek po 90 µg/ kg (HEDNER, LEE, 2011).

Provedlo se srovnání hemofilických pacientů s inhibitory léčených dvě hodiny od počátku krvácení dávkami rFVIIa < 120 µg/ kg a > 250 µg/ kg. Použití dávky > 250µg/ kg snížilo podstatně výskyt znovu se objevujícího krvácení. Větší počáteční dávka byla rovněž spojena s celkovou menší spotřebou rFVIIa. Krvácení se znovu objevilo častěji u skupiny, kde byl rFVIIa podán až po uplynutí dvou hodin od vzniku krvácení ve srovnání se skupinou, kde byl aplikován časně do dvou hodin od krvácivé příhody (SALAJ ET AL., 2009).

Studie prokázala, že pravidelné podání rFVIIa v dávkách 90 nebo 270 µg/ kg během tří měsíců u hemofiliků s inhibitory snížilo krvácení do postižených kloubů. Dělo se tak nejen v průběhu tříměsíční léčby, ale i po následující tři měsíce nepravidelné léčby (KONKLE ET AL., 2007). Snížení krvácivých příhod během léčby zřejmě souviselo s vylepšením zánětlivé synovitidy. Dosud není jasné, proč profylaktická léčba rFVIIa snižuje výskyt krvácivých příhod v postléčebném období. Role se přikládá extravaskulární distribuci rFVIIa spojené s jeho prodlouženým efektem. Na extravaskulárních buňkách obklopujících stěnu krevních cév exprimujících na povrchu TF se tvoří komplexy TF-FVII (RAPAPORT, RAO, 1992). FVIIa je začleněn a odbourán v buňce, část se ho však znovu objeví na buněčném povrchu a váže se na TF. Farmakologické dávky rFVIIa zajišťují v extravaskulárním prostoru velké

množství FVIIa, proto se tento proces může dlouho opakovat, dokud se všechny FVII/FVIIa neodbourá (MANDAL ET AL., 2006). Hemostatická zátka v cévách kloubní tkáně je při mechanickém pohybu v kloubu často nedostatečná a komplexy rFVIIa-TF ji mohou posílit (HEDNER, 2008).

Se vzrůstající fyziologickou hladinou FVIIa se využívá nespecifické vazby rFVIIa k aktivovaným TMC. Plazma hemofiliků s inhibitory má v desáté minutě po injekci standardní dávky 90 µg/ kg rFVIIa 25-35 nM FVIIa (HEDNER, 2008). Mezi jednotlivými pacienty se hladina FVIIa v desáté minutě po injekci liší, rovněž se liší clearance a kapacita produkovat trombin na povrchu TMC (HEDNER, ERHARDTSEN, 2003). Optimální dávka je proto mezi jednotlivými pacienty různá (HEDNER, 2008). Při volbě přesné dávky k léčbě pravidelnou infúzí se uplatňuje farmakokinetika konkrétního pacienta (SCHULMAN ET AL., 1996). U dětí mladších patnácti let se v důsledku zvýšené clearance uplatňují vyšší dávky (HEDNER, LEE, 2011). Důležitější než samotná hladina FVII se zdá být jeho schopnost uvolňovat trombin na aktivovaných TMC (HEDNER, 2008). Úspěch zvolené dávky může záležet i na doprovodné léčbě antifibrinolytiky (SCHULMAN, 1996).

První zveřejněné použití rFVIIa v „off label“ indikaci bylo roku 1999 u zraněného izraelského vojáka. Od tohoto roku bylo zveřejněno mnoho zpráv, které se týkaly užití rFVIIa i v dalších „off-label“ indikacích. Patří mezi ně užití při krvácení intracerebrálním, v kardiochirurgii, cévní chirurgii, ortopedii, neurochirurgii, traumatologii, spondylochirurgii, urologii, porodnictví, u popálenin, aj. (SEIDLOVÁ, 2010, PTÁK, 2009). Při chirurgické prostatektomii se uvolní hodně fibrinolytických enzymů, proto se profylakticky používá jediná dávka rFVIIa. U pacientů s intracerebrálním krvácením zmenší dávka rFVIIa intracerebrální otok (HEDNER, ERHARDTSEN, 2003, HEDNER, EZBAN, 2007), zlepší neurologické parametry a sníží mortalitu (DUTTON, STEIN, 2006). Mozek je bohatý na TF. Proto již malé dávky 10-15 µg/ kg rFVIIa zajistí dramatické snížení peroperačního krvácení (PARK ET AL., 2003). V roce 2005 byl rFVIIa přijat v České republice do doporučení léčby ŽOK (BLATNÝ ET AL., 2006).

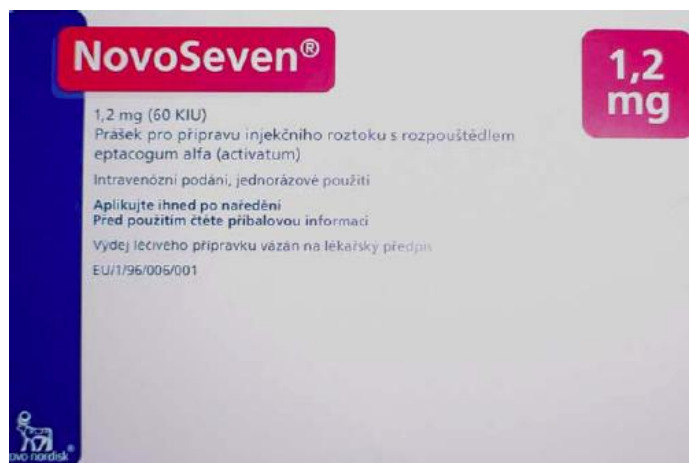
Při dávce 100-140 µg/ kg případně je možné opakované užití po 2-3 hodinách se rFVIIa užívá jako přípravek k zástavě ŽOK (BULIKOVÁ ET AL., 2008). Byly popsány úspěšné případy použití rFVIIa při terapii DIC u krvácejících pacientů (LEVI ET AL., 2009). Cena je vysoká, 2,4 mg rFVIIa stojí 65 173 Kč (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006).

Účinek nastává za čtvrt hodiny po aplikaci. Poločas se pohybuje kolem dvou hodin (BINDER, 2009). U traumat se může aplikovat v dávce 200 µg/kg (SEIDLOVÁ ET AL., 2009). Neobjeví-li se po podání žádný efekt, nemá smysl dávku opakovat (BLATNÝ, 2009). Jeho účinek omezuje pokles FN (< 0,5 g), hemoglobinu (< 60 g/l), TMC (< 50 x 10⁹/l), pokles pH (< 7,2) (BULIKOVÁ ET AL., 2008, ČERNÝ ET AL., 2007). Hypotermie se zdá být ve vztahu k aktivitě bezvýznamná (MENG, 2003, SCHREIBER, 2007). Stále není jasné, zda k nápravě účinku může přispět úprava pH podáním bikarbonátu (DUTTON, STEIN, 2006).

Díky Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity vznikl v roce 2001 vědecký akademický projekt – Uniseven registr. Podporuje ho edukační grant společnosti Novo Nordisk Česká republika. Cílem je analýza účinnosti a bezpečnosti přípravku rFVIIa při léčbě ŽOK. Od roku 2004 se sbírají data týkající se použití rFVIIa v nehemofilických indikacích (SEIDLOVÁ, 2010, SEIDLOVÁ ET AL., 2010).

Byla provedena analýza údajů z registru Uniseven od roku 2001 do 31. 5. 2005. Do registru bylo v tomto období vloženo 197 případů podání rFVIIa. Z toho 180 případů se týkalo použití při závažném nebo ŽOK, v 17 případech byl podán rFVIIa profylakticky. Profylaktické podání se uplatnilo před operačním výkonem u diagnóz: chronického onemocnění mandlí, artróza kyčelního kloubu a carcinoma in situ děložního hrdla. Průměrná dávka za těchto okolností byla 37 µg/kg, limitací byla hlavně cena přípravku. V případě ŽOK byl medián dávky 100 µg/kg (ČERNÝ ET AL., 2005).

Srovnaly se výstupy z období 2001–5/2004 (57,9 % záchrana života pomocí rFVIIa) a z období 5/2004–5/2005 (70,1 % záchrana života pomocí rFVIIa). Kladný vývoj je dán vzrůstajícími zkušenostmi s preparátem a také podáváním vyšších dávek (ČERNÝ ET AL., 2005).



Obr. č. 6 - Rekombinantní aktivovaný faktor VII (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006)

• **Koncentrát koagulačního faktoru VIII**

Firemní preparáty jsou Immunate Stim Plus, Fanhdi, Octanate a Haemoctin. Mají nízký trombogenní potenciál. Podávají se při Willebrandově nemoci a hemofilii A. Poločas koncentrátu FVIII je krátký (8-12 hodin), musí se proto podávat dvakrát denně (COHEN, BAGLIN, 2009).

• **Prothrombin komplex koncentrát, Prothromplex (firemní preparát)**

Jako prothrombinový komplex se označují koagulační FII, FVII, FIX a FX závislé na vitamínu K syntetizované v játrech. PCC se tvoří z velkého poolu plazmy Cohnovým frakcionováním (ČUNDRLE, 2007). Vydává se jako ampule, která obsahuje sublimací vysušený protein s označením obsahu FIX v IU s rozpouštědlem (ŠECLOVÁ, 2002, KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006, CSL BEHRING GmbH, 2009).

Používá se ke zvrácení perorální antikoagulační léčby u krvácejících pacientů i ke kontrole krvácení u pacientů podstupujících srdeční či jiné chirurgické zákroky. Může být užitečný při zástavě krvácení u hemofilických pacientů s inhibitory (MATHEW, 2006), u pacientů s onemocněním jater, kteří vykazují chybění KF závislých na vitamínu K (LORENZ ET AL., 2003) či při vrozeném chybění KF, kdy nejsou k dispozici specifické KF (platí pro FII a FX) (SCOTT, 2009, BULIKOVÁ ET AL., 2008). Dalšími indikacemi jsou nedostatek vitamínu K a získané koagulopatie u rozsáhlého krvácení, které nelze napravit užitím FFP (BULÍKOVÁ ET AL., 2008). Protože obsahuje jen některé KF, upraví srážení krve částečně. U peripartálního krvácení se podává při stavech ŽOK a jeho podání je vždy konzultováno s hematologem (CHRENKOVÁ, 2009).

Nitrolebeční krvácení je primární komplikací perorální antikoagulační terapie (SJÖBLOM ET AL., 2001). Incidence velkého krvácení spojeného s perorální antikoagulační léčbou je 2,4-8 % pacientů ročně (LESSINGER ET AL., 2008). Nejvíce jsou náchylní starší pacienti, pacienti s cévními poruchami, žaludečním vředem, močovými kameny či zánětem (PINDUR, MÖRSDORF, 1999). Krvácivé komplikace mohou nastat i v případě, že hodnota INR nabývá terapeutické rozmezí.

Beriplex P/N 500 obsahuje FII (400-960 IU), FVII (200-500 IU), FIX (400-620 IU) a FX (440-1 200 IU), protein C (300-900 IU) a protein S (260-520 IU). Označení 500 je odvozeno od přibližné koncentrace FIX. Beriplex P/N 250 obsahuje FII (200-480 IU), FVII (100-250 IU), IX (200-310 IU), FX (220-600 IU), protein C (150-450 IU) a protein S (130-260 IU). Beriplex P/N obsahuje ve srovnání s dalšími dostupnými PCCy (S-TIM 4, Kaskadil, Uman Complex DI, PPSB Solvent Detergent, Octaplex, Protromplex TOTAL TIM, Prothromplex TOTAL NF) nejvyšší množství proteinů C a proteinu S (SCOTT, 2009, BRACHTLOVÁ 2006). Distribuce a metabolismus Beriplexu P/N je stejný jako v případě endogenních KF (CSL BEHRING GmbH, 2009). Tento přípravek není v České republice nyní registrován.

V České republice se v současné době používá široce přípravek Prothromplex TOTAL NF. Lahvička obsahuje FII (480-900 IU), FVII (500 IU), FIX (600 IU) a FX (600 IU), protein C (nejméně 400 IU), sodnou sůl heparínu (0,5 IU/ IU FIX) a antitrombin III (0,75-1,5 IU/ ml). Specifická aktivita přípravku je 0,6 IU/ mg vyjádřeno aktivitou FIX.

Byla sledována účinnost PCC při analýze 24 pacientů. Zahrnovala pacienty s koronárním bypassesem, náhradou mitrální chlopně, chirurgickým zákrokem či zvratem warfarínové léčby. Většina pacientů nedostala více než 1 500 IU. Ve všech případech byl PCC podán intravenózně rychlostí 15-20 minut na ampuli Beriplexu P/N 500. 24 hodin po podání PCC se značně snížila spotřeba dalších krevních produktů. Vyjímkou byl pouze nárůst potřeby TMC u pacientů s koronárním bypassesem. Polovina z 24 pacientů zemřela, 2/3 úmrtí nesouvisely s krvácením. Nebyly pozorovány žádné trombotické komplikace a nežádoucí reakce po podání PCC těmto pacientům (BRUCE, NOKES, 2008).

V srdeční chirurgii se PCC užil až po předchozím neúčinném podání TP (FFP, TMC, KP). Podobný přístup byl zvolen u pacientů podstupujících jiné chirurgické

zákroky. U krvácejících pacientů požadujících zvrát antikoagulační terapie představovalo podání PCC první volbu (BRUCE, NOKES, 2008). Tato léčebná rozhodnutí jsou v souladu s guidelinem British Committee for Standards in Haematology (BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY, 1998). Dnes se doporučuje v Americe, Evropě a Velké Británii dávat přednost použití PCC před FFP při zvratu antikoagulace u pacientů s masivním krvácením, doprovázeném současným perorálním či intravenózním podáním vitamínu K. (BAGLIN ET AL., 2006).

Byla potvrzena úzká souvislost mezi dávkou podaného PCC a změnou INR. Platí, že cílové hodnoty INR dosažené použitím PCCů jsou u pacientů vyžadujících zvrát antikoagulační léčby vyšší, než u krvácenejších pacientů (SCHICK ET AL., 2009). FFP nemá dobře předvídatelnou koncentraci KF a zapříčiňuje tekutinové přetížení, spojené s plicním otokem. Podané množství FFP je asi 2 000 ml v porovnání s 60 ml PCC (VIGUÉ, 2009). Navíc okruh INR v provedené kontrolované studii dosažený při infúzi FFP byl ve srovnání s PCC daleko širší (MARKIS ET AL., 1997). Endogenní trombinový potenciál je užitím Beriplexu P/N významně zlepšený, ve srovnání s FFP nebo rFVIIa.

Další předností PCC oproti FFP je rychlost, se kterou je schopný zvrátit perorální antikoagulační léčbu a jeho příprava pomocí metod inaktivujících viry. Beriplex P/N se získá polymerázovou řetězovou reakcí z plazmy, při přípravě se využívají metody pasterizace a nanofiltrace. Může být podán nezávisle na krevní skupině (RÖMISCH ET AL., 2006).

Data z klinických studií potvrdila, že intravenózní podání Beriplexu P/N je bezpečné. Pokroky při výrobě a malý přídavek heparínu snižují nežádoucí účinky dostupných preparátů (HELLSTERN ET AL., 1997). Riziko trombembolických komplikací je vyšší při použití PCC u pacientů s izolovaným nedostatkem FVII, kdy se můžou hromadit další na vitamínu K závislé KF (CSL BEHRING, 2009). U jaterního onemocnění správně PCC hemostatickou abnormalitu jen zčásti. Přináší s sebou riziko vzniku DIC, které je zvýšeno při opakovaném podání PCCů (COHEN, BAGLIN, 2009). Prothrombin a FX se totiž v důsledku svého prodlouženého poločasů mohou hromadit. Nejkratší poločas v PCCs má FVII (HELLSTERN ET AL., 1997).

Byla provedená prospektivní mezinárodní klinická studie, do které bylo zahrnuto 26 pacientů podstupujících antikoagulační léčbu, kteří měli hodnotu INR vyšší než dvě a byli nuceni podstoupit chirurgickou či invazivní diagnostickou léčbu. Zároveň se do této studie zařadilo i 17 pacientů, kterým se musela upravit hodnota INR kvůli akutnímu krvácení. Dávky Beriplexu P/N se vybraly dle výchozí hodnoty INR (25, 35 či 50 IU/kg). Dávka 25 IU/kg stojí 15 534 Kč. Po půl hodině od uplynutí infúze se požadovala hodnota INR menší nebo rovna 1,3. Této hodnoty dosáhlo 93 % pacientů a hodnota 1,3 výrazně nekolísala ani po uplynutí dvou dnů od infúze. Ještě dvě hodiny po infúzi byla patrná normální nebo téměř normální hladina FIX, FII, FVII a FX.

Dávka vhodná pro zvrát antikoagulační terapie nebyla doposud přesně stanovena. Stále zůstává předmětem debaty, zda je vhodné ji individualizovat pro potřeby konkrétního pacienta (hmotnost, počáteční INR) (PABINGER ET AL., 2008, KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006, RIESS ET AL., 2007). Nedávno byl zveřejněn individualizovaný dávkovací režim pro PCCy, založený na sledování základní a cílové aktivity FIX (van AART ET AL., 2006). Dávka PCC potřebná ke zvrácení antikoagulace se může spočítat podle vzorce: cílová Quick hodnota (%) – aktuální Quick hodnota (%) x tělesná hmotnost (kg) = dávka PCC (IU) (SCHICK ET AL., 2009).

Farmakokinetická studie zabývající se aplikací Beriplexu P/N v dávce 50 IU FIX/kg 15 zdravým dobrovolníkům ukázala rychlý nárůst FII, FVII, FIX a FX již během pěti minut po aplikaci. Tento nárůst KF zůstal zachovaný dalších šest hodin a pomalu klesal po dobu následujících šesti dnů (OSTERMANN ET AL., 2007).

U pacientů se objevilo přechodné zvýšení FDP, což pravděpodobně souviselo s jejich obsahem v PCC (OSTERMANN, 2007). Rovněž vzrostla koncentrace trombin-antitrombin komplexů. V koncentraci D-dimerů nastaly jen malé změny. Ty potvrdily nepřítomnost stálé koagulační aktivity po doručení Beriplexu P/N (PABINGER ET AL., 2008).

Zajímavou skutečnost potvrdila studie s 38 krvácejícími pacienty, kteří nepodstupovali antikoagulační léčbu. Jejich INR se významně snížilo po podání PCC, a to nezávisle na tom, zda obdrželi FFP nebo vitamín K mezi jednotlivými odběry vzorků ke změření výchozího a dosaženého INR. V této skupině pacientů tedy přídatná konzervativní terapie nezměnila efekt PCC na hodnoty INR. V porovnání této skupiny se skupinou 12 pacientů vyžadujících zvrát antikoagulační terapie v ní sledujeme vyšší

spotřebu alogenních krevních komponent i vyšší střední podanou dávkou PCC (2 000 IU ku 1 500 IU). K této okolnosti nejspíše přispívají velké krevní ztráty. V důsledku nižší výchozí hodnoty INR ve skupině krvácejících pacientů, není nutné tak razantní snížení hodnot INR během terapie, ve srovnání s pacienty vyžadujícími zvrát antikoagulační léčby (SCHICK ET AL., 2009).

Maximální infúzní dávka PCC je 210 IU/ min (SCOTT, 2009). Dávka závisí na závažnosti onemocnění, místě a rozsahu krvácení a na klinické kondici pacienta. Jedna IU PCC/ kg tělesné hmotnosti zvýší plazmatickou aktivitu FVII a FIX o 0,5-1 IU/ dL, FII a FX o 1-2 IU/ dl. Pro ŽOK je vyhrazené intravenózní podání dávky PCC rychlostí překračující 25 IU/ min na prvních 500-1 000 IU. Zbývající dávka musí být infundována pomalou rychlostí, která nepřesahuje 25 IU/ min (PINDUR, MÖRSDORF, 1999).

Pro nápravu warfarínem navozeného ŽOK pomocí Beriplexu P/N 500, se odvíjí jeho množství podle hodnoty INR pacienta. Podává se 25 IU/ kg (INR 2.0-3.9), 35 IU/ kg (INR 4.0-6.0), 50 IU/ kg (INR > 6.0). Dále se intravenózně aplikuje vitamín K (2-5 mg). Později se může zvažovat opakované podání K vitamínu (BRUCE, NOKES, 2008).

Dnes se pomalu začíná dostupnost PCC v rukou klinických lékařů zvyšovat (PABINGER ET AL., 2008). Nebyl potvrzen škodlivý efekt PCCů na funkci ledvin a jater. PCCy nevyvolávají aktivaci zánětlivé reakce (SCHICK ET AL., 2009).

- ***Koncentrát koagulačního faktoru IX***

Firemní preparáty jsou Immunine a Octanine F. Užívá se u pacientů s hemofilií B. Oproti koncentrátu FVIII má delší poločas (12-18 hodin). Proto se podává v jedné denní injekci (COHEN, BAGLIN, 2009).

- ***Koncentrát koagulačního faktoru XIII***

Firemní název je Fibrogammin. Používá se ve Velké Británii k léčbě pacientů se závažným chyběním FXIII (COHEN, BAGLIN, 2009). U nás není registrovaný.

- ***Koncentrát von Willebrandova faktoru***

Firemní preparát se jmenuje Haemate P. Součástí přípravku je i FVIII (PTÁK, 2005). Podává se u Willebrandovy nemoci a hemofilie A.

- ***Koncentrát rekombinantního aktivovaného proteinu C***

Používá se při léčbě závažné sepse (COHEN, BAGLIN, 2009).

- ***Koncentrát rekombinantního antitrombinu***

Firemní název je ATryn. Používá se k ochraně před žilní tromboembolií u pacientů podstupujících operaci, kteří mají vrozený deficit antitrombinu (COHEN, BAGLIN, 2009).

Hladinu FVIII a vWF v krvi může navýšit desmopresin. Jedná se o syntetický analog hormonu vasopresinu. Užívá se k léčbě mírné hemofilie A, von Willebrandovy nemoci a mírného nedostatku FXI. Díky dobré ceně a dostupnosti je desmopresin preferován před užíváním produktů odvozených z plazmy (COHEN, BAGLIN, 2009).

3.2.8.10 Transfúzní reakce

Akutní transfúzní reakce probíhají již v průběhu transfúze, nebo do jednoho dne od jejího uplynutí.

Pozdní transfúzní reakce se vyskytnou až za několik dní, týdnů nebo měsíců po transfúzi.

Všechny potransfúzní reakce se povinně hlásí. Dá se jim předcházet pomocí správné výrobní praxe a správného postupu při aplikaci TP.

Po transfúzi je pacient ohrožen vyšším rizikem vzniku pooperační infekce (KUTĚJ, HUBÁČEK, 2006).

Celosvětový výskyt komplikací je 3 %. Objevuje se jedno úmrtí na 150 000 transfúzí (BRACHTLOVÁ, 2006).

Etiologie transfúzních reakcí

Rozeznáváme transfúzní reakce na imunitním nebo neimunitním podkladě a na podkladě infekčním nebo neinfekčním (CETKOVSKÝ, 2004).

Na imunitním podkladě vzniká i akutní hemolytická nemoc novorozenců. Protilátky, jejichž vznik vyvolala transfúze nebo těhotenství mohou následně přispět k hemolytickému onemocnění u potomků. Objeví se například, když proniknou fetální ERY do matčina oběhu a imunizují matku k antigenům, které plod zdědil po otci (COTRERAS, NAVARRETE, 2009).

* *Nejčastější akutní transfúzní reakce*

Akutní hemolytická reakce

Její nejčastější příčinou je záměna pacienta (CONTRERAS, NAVARRETE, 2009).

Před každou transfúzí TP ERY provádíme zkoušku na přítomnost antierytrocytárních protilátek příjemce, neboť hemolytická potransfúzní reakce má těžké následky. Protilátky v pacientově plazmě při ní způsobují hemolýzu podaných ERY. K intravazální hemolýze přispívá aktivace komplementového systému až do složky C9. Extravazální hemolýza je zprostředkována aktivací komplementu jen do složky C3 a fagocytózou ERY pomocí makrofágů mononukleárního fagocytárního systému (CELEROVÁ, 2003).

Většina pacientů, která trpěla AB0 hemolytickou transfúzní reakcí, neměla žádné příznaky. U čtvrtiny se však objevily nežádoucí účinky (CONTRERAS, NAVARRETE, 2009).

Akutní hemolytická reakce je doprovázena bolestí na hrudi a v bederní oblasti, úzkostí, neklidem, dezorientací, hemoglobinémií, hemoglobinurií, teplotou, zvracením, dušností a rozvojem šoku. K rozvoji šoku přispívají i složky komplementu C5a a C3a. Způsobují stahy hladké svaloviny, produkci oxidu dusnatého a cytokínů (CONTRERAS, NAVARRETE, 2009). K projevu akutní hemolytické reakce stačí při vědomí pacienta pouze malé množství krve 5-10 ml.

Přežije-li pacient šok, do jednoho dne nastoupí žloutenka, selhání ledvin a krvácení zapříčiněné DIC. K DIC přispívají prokoagulační látky uvolněné z ERY po jejich rozpadu a také přímá aktivace koagulačního systému komplementem, cytokíny a komplexy antigenu s protilátkou (CONTRERAS, NAVARRETE, 2009).

U pacienta v bezvědomí jsou jako příznaky pozorovány jen hypotenze a krvácení.

Každé potransfúzní zvýšení teploty je primárně přisuzováno rozpadu ERY, dokud se příslušným vyšetřením nevyvrátí (BUREŠ ET AL., 2003).

Hemolýzu potvrzuje centrifugace nesrážlivé krve, kdy se supernatant barví růžově. Stoupá hladina volného hemoglobinu v séru, převažuje nekonjugovaný bilirubin. Sérová hladina močoviny a kreatininu se zvyšuje.

Při výskytu hemolytické reakce je potřeba ihned ukončit transfúzi. Musíme zvládnout šok. U těžkých případů podáváme KRY, vazopresory, i.v. kortikoidy a antihistaminika. Diurézu držíme nad hodnotou 100 ml/ h. Často provádíme aplikaci manitolu, případně může dojít k potřebě hemodialýzy. Aby se zabránilo vzniku DIC, podává se preventivně heparin.

Poškození plic související s transfúzí (TRALI)

Toto selhání způsobuje plazma dárce, která nese protilátky proti leukocytům příjemce. Spouští se aktivace neutrofilů a aktivuje se komplement. Neutrofilové se hromadí v malých plicních cévách. Dochází k poškození endotelu.

TRALI se projevuje otokem plic, který nemá kardiální příčinu. Dále horečkou, kašlem, dušností a hypoxémií. Je klinicky nerozeznatelné od akutní respirační tísně z jiných příčin a neexistuje žádná specifická léčba.

Příznaky se obvykle zlepšují během dvou až čtyř dnů. Zhruba 80-90 % nemocných s TRALI přežívá (CETKOVSKÝ, 2004).

Neimunitní hemolýza erytrocytů

Způsobuje ji například vysoká teplota při zpracování TP, transfúze přípravků ERY před koncem expirace nebo přes úzký průsvit jehly. Dále mechanické poškození ERY při přetlakové transfúzi nebo mimotělním oběhu.

Oběhové přetížení, hypervolemická reakce

Za masivní transfúzi se považuje náhrada větší nebo rovnu celkovému BV, která proběhne do jednoho dne. Dále transfúzi nejméně čtyř jednotek koncentrátu ERY během hodiny či náhradu poloviny BV do tří hodin.

Objevuje se při něm cyanóza, dušnost, tachykardie, kašel, hemoptýza, plicní otok a skákavý puls.

Na oběhové přetížení po aplikaci masivních transfúzí, nejčastěji plazmy či ERY, je třeba myslet zejména u starších anemických pacientů, pacientů na hranici srdeční kompenzace či pacientů postižených ischemickou chorobou srdeční. U takových pacientů převádíme přípravky individuální pomalou infúzí a sledujeme bilanci tekutin. Věnovat se musíme dostatečně i velikosti dětské transfúze (BRACHTLOVÁ, 2006).

Oběhové přetížení léčíme přerušením transfúze, podáním diuretik a zvládnutím symptomatické léčby (STIBOR, 2010).

Nehemolytická transfúzní pyretická reakce

Je spojena s tvorbou antileukocytových protilátek v důsledku imunizace příjemce antigenními leukocyty. Vytvoří se komplex, naváže se komplement a vyplaví se prozánětlivé cytokíny. Začíná za 0,5-2 hodiny po transfúzi.

Rovněž ji mohou způsobit protilátky proti transfundovaným TMC.

Může vzniknout v souvislosti s přítomností pyrogenů, což mohou být mrtvé bakterie a produkty jejich metabolismu (BRACHTLOVÁ, 2006).

První pomoc spočívá v okamžitém ukončení transfúze a podání antipyretik - paracetamolu, případně kortikosteroidů. Antipyretika se podávají i jako premedikace před transfúzí (CETKOVSKÝ, 2004).

Zpravidla však mají nekomplikovaný průběh. Nebezpečné jsou zejména pro pacienty se srdeční nedostatečností (CELEROVÁ, 2003).

Alergické reakce

Zapříčiňují je bílkoviny dárcovské plazmy na imunologickém podkladě. Dojde k vyplavení histaminu. Projevují se mírnou, střední nebo až těžkou reakcí, vyvolávající anafylaktický šok. Při alergické reakci se nejčastěji objevuje kopřivka, bolest hlavy, průjem a dušnost.

Léčíme je přerušením transfúze, antihistaminiky, i.v. kortikosteroidy, případně adrenalinem.

Bakteriálně-toxická reakce (septický šok)

Vyskytne se, je-li TP kontaminovaný bakteriemi. Dnes není častá (CELEROVÁ, 2003). Je doprovázená zimnicí, horečkou, zvracením a bolestí hlavy.

Léčba je symptomatická. Ihned přerušujeme transfúzi, udržujeme životní funkce a podáváme širokospektrá antibiotika.

Komplikace masivních transfúzí (mimo oběhové přetížení)

Patří k nim hypokalcémie, hyperkalémie, respirační selhání, přechodné poruchy srdečního rytmu po rychlém podání studené krve, hypotermie, otrava citrátem, snížené množství TMC a KF (KUBISZ ET AL., 2006).

Hypokalcémie snižuje funkci myokardu (ŠEVČÍK, HUSA, 2003) a jsou při ní patrné křeče.

S hyperkalemií se pacienti se zdravými ledvinami rychle vypořádají. Problém nastává v případě, kdy má pacient primárně vyšší hladinu kalia (CELEROVÁ, 2003).

Vzduchová embolie

Neobjevuje se dnes často.

* *Nejčastější pozdní transfúzní reakce*

Pozdní hemolytická transfúzní reakce

Postihuje pacienty, kteří jsou primárně imunizováni cizími antigeny ERY, ale hladina protilátek proti nim je zatím nízká. Pozdní hemolytická reakce se objevuje až za tři dny nebo dva týdny po sekundární transfúzi (CONTRERAS, NAVARRETE, 2009). Vyznačuje se extravaskulární destrukcí podaných ERY.

Přetížení železem

Zaznamenává se u pacientů, kteří často dostávají transfúzi ERY. Jedná se o případy s chronickou anémií. Železo se hromadí v těle, vzniká hemosideróza. Poškozeny jsou hlavně játra, srdce a endokrinní žlázy. Léčba spočívá v časně chelataci železa.

Infekce přenosné transfúzí

Nastává v případě kontaminace přípravku. Přenáší se virus hepatitidy A, B, C, HIV virus, cytomegalovirus i malárie.

Reakce štěpu proti hostiteli

Objevují se za jedenáct dní po transfúzi a vedou zpravidla ke smrti. Jsou způsobeny zachycením cizích T-lymfocytů po podání TP. Ohroženi jsou hlavně pacienti s transplantací kostní dřeně. Objevuje se poškození kůže, jater, trávicího traktu, teplota nebo aplazie dřeně.

Potransfúzní purpura

Objevují se při ní protilátky proti specifickým antigenům TMC. Častěji postihuje ženy v šestém a sedmém decenniu, které mají v anamnéze těhotenství nebo transfúzi (CELEROVÁ, 2003). Za týden po transfúzi dochází k trombocytopenii, ta může vést až k ŽOK.

TP mohou vyvolat *hyperurikémii*. Je zapříčiněna purinovými bázemi přidávanými do roztoků jako substrát pro syntézu adenosinnukleotidů ERY. Koncentrace adenosinnukleotidů při skladování TP klesá (VOJKŮVKOVÁ, 2010).

3.3 POPORODNÍ ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ KRVÁCENÍ

3.3.1 Úvod

Fyziologická ztráta krve v průběhu normálního porodu je 400 ml (SEIDLOVÁ, 2010), při porodu císařským řezem 500 ml (ŠECLOVÁ, 2002). Zdravá rodička je schopná bez vážnějších změn klinického stavu, smířit se se ztrátou krve o velikosti 1 000 ml (BINDER ET AL., 2004). Na životě je ohrožena, ztratí-li 1 500 ml krve a více (BINDER, 2009). Nebezpečím je, že v důsledku fyziologických změn, které nastávají v průběhu těhotenství, nepozorujeme i při výrazné krevní ztrátě příznaky hypovolemie (ŠECLOVÁ, 2002).

3.3.2 Definice

Definicí pro peripartální krvácení (PPH) je mnoho. WHO (WHO 1990) definuje PPH jako krevní ztrátu rovnu nebo větší než 500 ml krve. Překročení této hranice je nebezpečné zejména u rodiček v rozvojových zemích (CHRENKOVÁ, 2009). Další definice je ztráta krve v průběhu porodu a po jeho skončení, která ohrožuje rodičku v důsledku patofyziologických změn na životě (SEIDLOVÁ, 2010). PPH se zakládá na ztrátě 1 000 ml krve při porodu císařským řezem (CHRENKOVÁ, 2009).

PPH můžeme rozdělit podle doby vzniku. Antenatální a intrapartální vzniká po 24. gestačním týdnu až do doby porodu. Pokud se objeví krvácení do 24 hodin po porodu, označuje se jako poporodní primární. Poporodní sekundární se nazývá krvácení vzniklé až po 24 hodinách po porodu do závěru šestinedělí (BINDER ET AL, 2008).

3.3.3 Epidemiologie

Ve vyspělých zemích činí PPH hlavní podíl na mateřské mortalitě. V České republice zemře na PPH 10-15 žen za rok, 100-150 žen je ohroženo krvácením na životě a mnohdy má i celoživotní následky (SEIDLOVÁ ET AL., 2010). Na světě umírá na poporodní krvácení ročně 140 000 žen (CHRENKOVÁ, 2009). Incidence PPH se zvyšuje s rostoucím počtem těhotenství (ŠECLOVÁ, 2002). V rozvojových zemích je nejčastější příčinou úmrtí rodiček plicní embolie, která souvisí s vysokým rizikem trombózy v těhotenství a šestinedělí (SEIDLOVÁ, 2010).

3.3.4 Příčiny peripartálního život ohrožujícího krvácení

Jako nejčastější příčina PPH se uvádí atonie děložní a inverze dělohy (70 %). K antenatálnímu a intrapartálnímu krvácení vede nejčastěji abrupce placenty, placenta

praevia, prasknutí dělohy a náhodné krvácení z cervixu nebo pochvy (BINDER ET AL., 2008, ŠECLOVÁ, 2002). Primární poporodní krvácení je zapříčiněno ochabnutím dělohy, zadrženými produkty oplodnění či koagulopatií. Sekundární poporodní krvácení často způsobují poranění tkáně zapříčiněné porodem při mechanické překážce v porodních cestách, rozestoupení rány v děloze po císařském řezu, infekce dělohy, abnormální involuce v místě placenty či zadržené produkty oplodnění (ŠECLOVÁ, 2002, CHRENKOVÁ, 2009).

Objev akutní ztráty krve u rodiček může nastat i při potratu, při mimoděložním těhotenství, při stavech poranění či DIC (ŠECLOVÁ, 2002).

PPH mohou vyvolat i léky, například hepariny, uterolytika, uterotonika a betablokátory (SEIDLOVÁ ET AL., 2009).

PORUCHY DĚLOŽNÍHO TONU

Může jít o děložní hypotonii (při ztrátě do 500 ml krve) či atonii (při ztrátě vyšší než 500 ml krve). Náchylnějšími jsou ženy s vícečetnou graviditou, riziko zvyšuje protražovaný porod, patologický obsah dělohy, infekce uvnitř dělohy, nebezpečná manipulace s dělohou, poruchy myometria, či nadměrná aplikace uterotonic v průběhu porodu (CHRENKOVÁ, 2009, SEIDLOVÁ, 2010).

Objevuje se krvácení z cév v místě začlenění placenty (SEIDLOVÁ, 2010).

PORANĚNÍ

Může k němu dojít v průběhu překotného nebo nekontrolovaného porodu, při operativním porodu či porodu po předchozím císařském řezu (CHRENKOVÁ, 2009). Řadí se zde například prasknutí dělohy, lacerace hrdla, pochvy a pánevní hematomy (SEIDLOVÁ, 2010).

PORUCHY PLACENTY

Abrupce placenty

Jedná se o předčasné odloučení placenty od děložní stěny před porodem plodu. Čím větší část placenty se odloučí, tím větší riziko hypoxie pro plod nastává. V uteroplacentárním prostoru se spotřebovává FN a TMC. Toto může vytvořit hematom, který způsobí děložní hypertonus. Ten dále prohlubuje hypoxii. Abrupce placenty se obvykle řeší ukončením těhotenství zpravidla císařským řezem (BINDER, SALAJ, 2004).

Placenta praevia, včestné lůžko

Jedná se o inzerci placenty v dolním děložním segmentu. KF zůstávají neovlivněny, objevuje se anémie. Pokud je plod gestačně zralý, řeší se ukončením těhotenství (BINDER, SALAJ, 2004).

KOAGULOPATIE

Mezi faktory, které vedou k jejímu vzniku, se řadí: přítomnost mrtvého plodu, embolii plodovou vodou, intraovulární sepsi, preeklampsii, hemolýzu, zvýšené jaterní enzymy, nízký počet TMC (HELLP) syndrom, patologickou placentu, zdravotní situaci matky – hepatopatie, velikost krevní ztráty nad 1 500 ml a diluční koagulopatii zapříčiněnou transfuzí více jak osmi TU (CHRENKOVÁ, 2009).

Embolie plodovou vodou

Jediné přesné potvrzení, že se jednalo o tuto diagnózu, dá histologické vyšetření vzorku plicní tkáně. Provádí se až post mortem. Embolie plodovou vodou je vyvolána antigen-protilátkovými komplexy a jemnými částicemi, které vniknou do krevního oběhu rodičky a začnou aktivovat kaskádu srážení krve (SEIDLOVÁ, 2010). Plodová voda vykazuje vysokou tromboplastickou aktivitu a brzdí fibrinolytický systém (BINDER, SALAJ, 2004). Maximum mikrotrombů se objevuje nejčasněji v plicních cévách. Po rychlé spotřebě KF se vyskytnou krvácivé stavy (SEIDLOVÁ, 2010).

*HELLP syndrom (**H**emolysis, **e**levated liver enzymes, **l**ow **p**latelets)*

Tato koagulopatie je příbuzná s DIC (STOPKA, 2007). Jedná se o stav, který zapříčiňuje hemolýzu, aktivuje srážení, způsobuje spotřebu TMC a poškození jater (BINDER, SALAJ, 2004, STOPKA, 2007).

Preeklampsie

Je pro ni typická proteinurie, vysoký krevní tlak a tvorba otoků. Preeklampsii zřejmě zahajuje uvolnění faktorů z placenty. V důsledku špatné implantace placenty se objevuje nízká nabídka matčiny krve, dojde k nedokrvení placenty a plodu. Ve snížené míře se tvoří prostaglandiny. Zvyšuje se obrát TMC, aktivuje se srážení, endotel funguje špatně. Objevují se místní nekrózy a krvácení, v důsledku fibrinových depozit v cévách. Jsou zasaženy hlavně parenchymatózní orgány (BINDER, SALAJ, 2004). Vážnou preeklampsii často komplikuje HELLP syndrom (STOPKA, 2007).

3.3.5 Léčba peripartálního krvácení

Péče o pacientky postižené závažným PPH je individuální a komplexní. Musí se vždy přizpůsobit dané situaci. Jejího zajištění se kromě porodníků účastní i odborníci z jednotek anesteziologicko-resuscitačního oddělení a hematologie (HOLUB ET AL., 2005).

Úspěch léčby zajišťuje rychlé stanovení diagnózy (BINDER ET AL., 2008). Krevní ztráta je v porodnicích jen přibližně odhadována, pravidelně se neměří. Často se setkáváme s jejím podhodnocením (BINDER, 2009). Ztráty mohou vznikat postupně v průběhu protražovaného porodu (SEIDLOVÁ, 2010). V porodnictví je třeba myslet i na ztrátu, která není vidět. Část krve totiž může být zachycena v děloze či rodidlech (BINDER, 2009).

Může nám pomoci i sledování klinického stavu. Důraz se klade na pozorování tachypnoe, tachykardie, hypotenze či stavu vědomí (CRENKOVÁ, 2009).

Zjišťuje se místo krvácení. K tomu se používá vyšetření v zrcadlech, palpační bimanuální vyšetření či ultrazvukové vyšetření (BINDER, 2009).

Při léčbě je nejdůležitější zachování reprodukční schopnosti ženy, nesmíme přitom ohrozit její život (BOUWMEESTER ET AL., 2005).

Rodička, která ztrácí vědomí z důvodu poklesu krevního tlaku, musí být ihned zaintubována. Zajišťuje se u ní dostatečný žilní vstup a odebírá se jí vzorek krve potřebný pro laboratorní statimové vyšetření (BINDER, 2009). Podáváme KRY žilní cestou v zahajovací dávce do 2 000 ml, aby se zachoval BV (BINDER ET AL., 2004). Pak do doby, než budeme mít přístup k FFP a náhradním krevním přípravkům, podáváme nemocné plazma-expandéry (BINDER, 2009). Stav pacientky je nutno stále sledovat a provádět pravidelně hemokoagulační vyšetření.

Při krvácení z dělohy se provádí primárně digitální revize obsahu děložní dutiny. Pokud se nepodaří odstranit děložní obsah digitálně, užívá se instrumentální revize. K ní se využívá tupá kyreta (BINDER, 2009). Revize se provádí například při podezření, že se neodloučila celá placenta (CHRENKOVÁ, 2009). Podáváme i.v. uterotonika. Pokud krvácení stále pokračuje, provede se tamponáda krvácející plochy, případně se dále použijí pro zástavu semikonzervativní operační přístupy. Jejich cílem je zastavit krvácení, ale zachovat dělohu (BAKRI ET AL., 2001, BOUWMEESTER ET AL., 2005).

Při PPH do uzavřených prostor následuje chirurgický záměr (BINDER, 2009).

NEFARMAKOLOGICKÉ KONZERVATIVNÍ LÉČEBNÉ POSTUPY PŘI HYPOTONICKÉM KRVÁCENÍ JINAK INTAKTNÍ DĚLOHY

Zahrnuje bimanuální stlačení dělohy, děložní tamponádu, balonovou tamponádu a selektivní arteriální embolizaci (BINDER, 2009).

* *Bimanuální stlačení dělohy*

Spočívá v provedení manévru, kdy jednu ruku zavádíme do pochvy a druhou rukou tlačíme na břišní stěnu. Tímto manévrem trvajícím až půl hodiny se omezuje přítok krve do dělohy a děloha je podněcována k samovolnému stahu (BINDER, 2009, CHRENKOVÁ, 2009).

* *Děložní tamponáda*

Spočívá v zavedení mulové tamponády do vyprázdněné děložní dutiny (BINDER, 2009). Mulová tamponáda může být namočená ve fyziologickém roztoku s 5 000 jednotkami trombinu (CHRENKOVÁ, 2009). Většího stlačení lze docílit ještě umístěním další tamponády do přední poševní klenby (BINDER, 2009). Nevýhodou je stržení fibrinové zátky uchycené k mulu při vyjmutí (BOUWMEESTER ET AL., 2005).

* *Balónová tamponáda*

Užívá se Bakriho balónkový katétr, který vyplní děložní dutinu. U této metody není tak velké riziko stržení fibrinové zátky, jako u děložní tamponády. Kombinuje se s poševní tamponádou. Katétr je naplněn fyziologickým roztokem v objemu 250-500 ml (BINDER, 2009).



Obr. č. 7 – Bakriho balónkový katétr (BINDER, 2009)

* *Selektivní arteriální embolizace*

Přísun krve k děloze se zmenší selektivním ucpáním děložních artérií prostřednictvím gelatinozního materiálu schopného absorpce (BINDER, 2009, BOUWMEESTER ET AL., 2005, CHRENKOVÁ, 2009).

SEMIKONZERVATIVNÍ OPERAČNÍ PŘÍSTUPY

Řadíme mezi ně postupnou devaskularizaci dělohy, B-Lynchovu suturu a její modifikace a ligaci a. ilica interna (hypogastrica) (BINDER, 2009).

* *Postupná devaskularizace dělohy*

Představuje podvázání větví děložních tepen, někdy i vaječnickových. Plodnost pacientky je zpravidla zachována, děložní prokrvení je zajištěno vznikajícími náhradními kolaterálami (BINDER, 2009, BOUWMEESTER ET AL., 2005).

* *B-Lynchova sutura a její modifikace*

Spočívá v naložení zdrhovacího stehu, který omezuje přítok krve do dělohy a způsobuje její stlačení (BINDER, 2009, BOUWMEESTER ET AL., 2005).

* *Ligace a. ilica interna (hypogastrica)*

Vede ke změně pánevní cirkulace, sníží se přítok krve do pánve až o polovinu, vytvoří se vhodné podmínky pro tvorbu a stálost sraženin. Po ligaci musíme nahmatat puls na dolních končetinách. Provádí ji vždy zkušený chirurg (CHRENKOVÁ, 2009, BINDER, 2009, BOUWMEESTER ET AL., 2005).

V rámci registru UniSeven byla pozorována data související s léčbou poporodního ŽOK u 80 žen. rFVIIa dosáhl kontroly krvácení u 97,5 % žen z tohoto pozorovaného souboru. Byla nalezena souvislost mezi velikostí první dávky a nutností dávku opakovat. K požadovanému účinku u 66,3 % žen stačila jedna dávka. První dávka u pacientek, které vyžadovaly druhé a další podání byla 96,6 µg/ kg. Byla tedy významně nižší než u případů, kde stačilo jen jediné podání léku v dávce 110,6 µg/ kg. Žádná z pacientek v pozorovaném souboru netrpěla tromboembolickými komplikacemi zaznamenanými jako nežádoucí účinek rFVIIa. Akutní abdominální hysterektomii podlehl 51 z 80 sledovaných pacientek. U třech pacientek chyběly záznamy. Z výsledků plyne, že u 74,3 % pacientek, kterým byl rFVIIa podán před zvažovanou hysterektomií se podařilo odnětí dělohy zabránit (SEIDLOVÁ ET AL., 2010).

Pacientky, kterým byl rFVIIa podán před hysterektomií, vyžadovaly kratší dobu umělé plicní ventilace a pobytu na jednotce intenzivní péče ve srovnání s těmi, jimž byl aplikován rFVIIa v průběhu nebo po hysterektomii. Podáním rFVIIa se zlepšily hodnoty hemoglobinu, hematokritu, TMC, INR, aPTT, FN a poklesu BV. Při vyšší zahajovací dávce rFVIIa se očekává lepší efekt a sníží se celkové množství rFVIIa. Pokud má být rFVIIa aplikován, musí se k tomu přistoupit co nejdříve a před plánovanou operací (SEIDLOVÁ ET AL., 2010).

Hysterektomie představuje pro ženu ve fertilním věku závažný zásah. Obvykle k ní přistupujeme až po vyčerpání všech dostupných možností, které se uplatní při jejím odvrácení (BINDER ET AL., 2008, BINDER, 2009).

K hysterektomii vede nejčastěji devastující poranění dělohy, lacerace cervixu a pochvy po vaginálním asistovaném porodu, prasknutí dělohy, chorioamnitis a sepse, kde její příčinou se stává samotná děloha (CHRENKOVÁ, 2009, BINDER, 2009).

Peroperačně a postoperačně bývají pacientky po akutní peripartální hysterektomii často postiženy horečkou, časnými infekcemi, poškozením močového měchýře a močodů, trombózami, koagulačními poruchami, septickou pánevní tromboflebitidou a v malé míře jim hrozí i úmrtí (HOLUB ET AL., 2005).

3.3.6 Léky ovlivňující děložní tonus

UTEROTONIKA

Zesilují děložní stahy. Používají se k zahájení porodu i ve třetí době porodní (CHRENKOVÁ, 2009).

Oxytocin

Pro uterotonický účinek podáváme i.v. bolus o velikosti pět IU, pak provádíme pravidelnou infúzi 10-30 IU v průběhu 1-3 hodin (BINDER, 2009, BOUWMEESTER ET AL., 2005). Aplikuje se často profylakticky ve třetí době porodní či po vybavení plodu císařským řezem (SEIDLOVÁ, 2010). Nežádoucí účinky zahrnují: tachyfyxii, návrat tekutin, plicní otok (CHRENKOVÁ, 2009, BINDER, 2009). Poločas má půl hodiny.

Carbetocin

Od oxytocinu ho odlišuje 4-8 krát delší poločas.

Ergotaminové alkaloidy

V České republice se používá metylergometrin. Aplikuje se 0,2 mg i.v., je možné dávku opakovat maximálně třikrát v 30 minutových intervalech (CHRENKOVÁ, 2009).

15-metyl prostaglandin F2

Dávkuje se i.m. nebo přímo do děložního svalu 250-500 µg v intervalu 15-90 minut až osmkrát denně (CHRENKOVÁ, 2009).

Prostaglandin F2a

Aplikuje se dávka 5 mg intramyometrálně (CHRENKOVÁ, 2009).

Misoprostol

Podává se rektálně nebo per os dávka 500 mg (CHRENKOVÁ, 2009).

DALŠÍ LÉKY ZASTAVUJÍCÍ PERIPARTÁLNÍ KRVÁCENÍ

Používá se etamsilat, dobesilat, protamin, vitamin K, antifibrinolytika, hormonální přípravky (estrogeny, terlipresin, somatostatin), TP či krevní deriváty (SEIDLOVÁ ET AL., 2009).

3.4 DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULACE, KONSUMPČNÍ KOAGULOPATIE

3.4.1 Úvod

Jedná se o získanou koagulační poruchu, která vždy doprovází jiné onemocnění (STOPKA, 2007). Například cévní a jaterní onemocnění, plicní embolii, srdeční infarkt, aortální aneurysma, akutní ledvinovou nedostatečnost nebo i mimotělní oběh (BUREŠ ET AL., 2003, WADA, 2004). V důsledku extrémní formy tkáňové aktivace hemostázy vznikají tromby uvnitř cév, spotřebovávají se KF, TMC a probíhá sekundární fibrinolýza (HARDY ET AL., 2004). Krvácení při DIC zhoršuje poškození kostní dřevě či jater nebo invazivní zákrok (BUREŠ ET AL., 2003, MUELLER ET AL., 2002).

3.4.2 Jaterní onemocnění a diseminovaná intravaskulární koagulace

Při jaterním onemocnění je zhoršená syntéza KF a fibrinolytických faktorů i jejich inhibitorů. Zhoršuje se odstraňování aktivovaných KF z cirkulace (MUELLER ET AL., 2002).

Podle etiologie jaterního onemocnění existují mezi pacienty rozdíly ve schopnosti kompenzovat snížení syntézy KF (MUELLER ET AL., 2002).

3.4.3 Diagnóza diseminované intravaskulární koagulace

Diagnostická kritéria Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu se odlišují od kritérií, které navrhuje Japonské ministerstvo zdravotnictví a sociálních věcí. V obou případech se však využívá systém bodování (WADA, 2004).

Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu zavedla pětikrokový doagnostický algoritmus pro výpočet DIC skóre. Základním předpokladem je přítomnost choroby schopné vyvolat DIC. Dále se sleduje prodloužený PT, pokles TMC a FN, zvýšení D-dimerů a FDP (JONG, JAEWOO, 2010). D-dimery vznikají štěpením fibrinu při plazminémii (BUREŠ ET AL., 2003). Pro rozvinutou DIC se požaduje souhrnné skóre ≥ 5 . Rozvinutá DIC se vyznačuje dekompenzovaným stavem (JONG, JAEWOO, 2010). Několika studiemi byla potvrzena úzká souvislost mezi vrůstajícím skóre DIC a úmrtností (LEVI ET AL., 2009).

Kromě laboratorního vyšetření je potřeba zhodnotit anamnézu pacienta a jeho klinický stav (BUREŠ ET AL., 2003).

Při DIC se intravaskulárně rozvíjí aktivace trombinu a plazminu (BUREŠ ET AL., 2003). Pozoruje se zkrácený nebo prodloužený aPTT, snížený antitrombin a plazminogen. Trombínový čas je prodloužen (STOPKA, 2007). Počet TMC, množství FN, D-dimerů a antitrombinu se doporučuje pravidelně sledovat v 3-4 hodinových intervalech (STOPKA, 2007).

Počet TMC prudce klesá se vzrůstajícím množstvím trombinu. Trombin podněcuje shlukování TMC a tím vede k jejich úbytku. Klesající hladina TMC upozorňuje na aktivní vytváření trombinu. Pokud počet TMC zůstává stejný, může se usoudit, že se vytváření trombinu zastavilo (LEVI ET AL., 2009).

Zesílená fibrinolytická aktivita se měří pomocí FDP. Nicméně vzorky FDP nerozlišují mezi degradačními produkty zesítěného fibrinu a FN (LEVI ET AL., 2009). FDP jsou metabolizovány v játrech a vylučovány ledvinami. Jaterní nebo ledvinné onemocnění může mít vliv na jejich hladinu (NAKAMURA, 1992).

Na prodloužení PT a aPTT se podílí spotřeba KF, jejich zhoršená syntéza, chybění vitamínu K a ztráta KF v důsledku rozsáhlého krvácení (BICK, 1996). Něteří pacienti s DIC mají PT a aPTT zkrácený nebo normální. Důvodem je přítomnost aktivovaných KF v cirkulaci, které mohou zesílit utváření trombinu. Proto je nutné sledovat také PT a aPTT v pravidelných časových intervalech (LEVI ET AL., 2009).

3.4.4 Patogeneze diseminované intravaskulární koagulace

DIC je zahájena průnikem složek schopných aktivovat koagulaci do krve (CHRENKOVÁ, 2010).

Může ji způsobovat uvolnění endotoxinů, zablokování RES, vyplavení tkáňového tromboplastinu a důležitých enzymů proteolýzy (hadí uštknutí), kontaktní aktivace hemostázy a reakce antigenu s protilátkou (BUREŠ ET AL., 2003, ANDĚL ET AL., 2001). Interleukin-6 zprostředkovává aktivaci koagulace, tumor necrosis factor zapříčiňuje zhoršení inhibitorů koagulace a fibrinolýzy (LEVI, TEN CATE, 1999, LEVI ET AL., 1999).

Při septikémii gram-negativními baktériemi spojené s DIC mají pacienti v plazmě zvýšené lipopolysacharidy. Ty zvyšují u zdravých dobrovolníků plazmatickou úroveň cytokínů, elastázy a C-reaktivního proteinu (TAYLOR ET AL., 2001). Lipopolysacharidy a cytokíny jsou zodpovědné za produkci oxidu dusnatého. Oxid dusnatý zpomaluje shlukování TMC a produkci TF (YANG, LOSCALZO, 2000).

Při sepsi zapříčiněné gram-pozitivními baktériemi vznikne peptidoglykan, který aktivuje toll-like receptory nebo interaguje s CD14 na makrofázích. To zapříčiní stimulaci jaderného faktoru NF-kappaB. Dojde tak k uvolnění zánětlivých cytokínů včetně TF (WADA ET AL., 1991, THOMAS, 2000).

Z aktivovaných neutrofilů se uvolňuje elastáza. Tento enzym se podílí na selhávání orgánů spojeném s DIC (WEIS, 1989).

Hladina TF je zvýšena v leukemických buňkách u pacientů s DIC (WADA ET AL., 1982) a také u pacientů s DIC a solidními nádory (WADA, 2004).

Cévní edotelové buňky obsahují na svém povrchu anti-koagulační a protizánětlivé proteiny. Ischémie, poranění, chemické mediátory a adheze leukocytů může endotel poškodit. Tím ztratí anti-koagulační a protizánětlivou aktivitu a podílí se na rozvoji DIC (WADA, 2004).

Hlavní roli při DIC představuje zvýšená hladina fibrinu. Vede k ní zvýšená tvorba trombinu prostřednictvím vnějšího systému (SALAJ, 2004). Trombin zpětně aktivuje TMC a plazmatický FV, FVIII, faktor XIII (ANDĚL ET AL., 2001). Špatně se syntetizují a zvýšeně se spotřebovávají hlavní fyziologické inhibitory koagulace. Dochází k relativnímu zpomalení fibrinolýzy, zvyšuje se hladina PAI-1 (SALAJ, 2004).

Část pacientů je postižena hyperfibrinolýzou a krvácením (SALAJ, 2004). Se vznikem fibrinu se totiž uvolňuje tPA. Současné působení trombinu a plazminu odbourává nepolymerizovaný fibrin, na jehož vzniku se nepodílel faktor XIII. V řečišti se objevují rozpustné komplexy fibrin-monomeru s FN a s FDP (ANDĚL ET AL., 2001). Přispívají k hemoragické diatéze. Zhoršuje se čistící schopnost jaterního RES. Je totiž zahlcen vysokými hladinami FDP, aktivovanými KF a komplexy enzym-inhibitorů (MUELLER ET AL., 2002). Mikrotromby způsobuje polymerizovaný fibrin a TMC (ANDĚL ET AL., 2001).

Klinické pozorování pacienta se výrazně liší, podle stádia DIC, kterým pacient prochází. Můžeme pozorovat krvácení, poškození orgánů či rozvoj šoku (BUREŠ ET AL., 2003). Setkáváme se s ledvinovým, jaterním či srdečním selháním, akutním respiračním syndromem, kožními a kostními nekrózami či mozkovými dysfunkcemi (BICK ET AL., 1999).



Obr. č. 8 - Rozsáhlé hematomy při DIC
(ŠTEFÁNEK)

3.4.5 Stádia diseminované intravaskulární koagulace

Trvání a rychlost jednotlivých stádií DIC se může mezi pacienty individuálně odlišovat (BUREŠ ET AL., 2003). Podle stádia DIC se různí i požadavky na laboratorní vyšetření (BUREŠ ET AL., 2003). Níže popsané schéma platí pro perakutně probíhající DIC, například v porodnictví. Klinicky jsou častější subakutní a chronické průběhy, při kterých zůstává pouze hyperkoagulační stav (viz dále).

První stádium

Zpočátku se neprojeví žádnými klinickými příznaky. Do čtyř minut nastává hyperkoagulace (CHRENKOVÁ, 2010).

Druhé stádium

Je v něm patrná hypokoagulace, která nastává do deseti minut. Pozorujeme například krvácení z vpichů (CHRENKOVÁ, 2010).

Třetí stádium

Dochází k rozsáhlému krvácení z rány a k rozvoji multiorgánového selhání. Charakteristická je pro něj masivní hyperfibrinolýza (CHRENKOVÁ, 2010).

Čtvrté stádium

Je stádiem laboratorně neměřitelných hodnot (STOPKA, 2007).

3.4.6 Akutní a chronická diseminovaná intravaskulární koagulace

Rozlišuje se podle vyvolávajícího faktoru. Záleží na jeho rychlosti a velikosti. Roli hraje i kapacita RES a množství inhibitorů hemostázy, které má daný pacient v krvi (BUREŠ ET AL., 2003).

V případě akutní DIC se jedná o dekompenzovaný život ohrožující stav (STOPKA, 2007). Je často spojena s krvácením (SALAJ, 2004).

Chronická DIC představuje kompenzovaný stav s prodlouženým zesílením hemostatických mechanismů. Probíhá bez výrazné klinické symptomatologie (STOPKA, 2007). Zpravidla u ní pozorujeme tromboembolické projevy (SALAJ, 2004).

3.4.7 Diseminovaná intravaskulární koagulace v těhotenství

Často se nachází jako příčina ŽOK v porodnictví. Déletrvající hypotenze poškozuje endotel a podílí se na rozvoji DIC. DIC může doprovázet abrupci placenty, placentu praevii, prasknutí dělohy, děložní atonii, těžkou preeklampsii, HELLP syndrom. Vždy je spojena s embolií plodovou vodou (BINDER ET AL., 2008, BINDER, 2009).

3.4.8 Diagnóza diseminované intravaskulární koagulace v těhotenství

Spočívá v provedení hemokoagulačních vyšetření. Hrubě orientačním testem ke stanovení DIC spojené s PPH je zkouška pné krve s trombinem. Odebereme krev rodičky do zkumavky a smícháme ji s trombinovým práškem. Výsledek pozorujeme po pěti minutách. Pevná koagula vylučují DIC. Křehká koagula charakterizují počínající DIC. V případě, že se krev vůbec nesráží, DIC je plně rozvinuta (BINDER, 2009).

3.4.9 Léčba diseminované intravaskulární koagulace v těhotenství

Musíme odstranit příčinu krvácení a snažit se udržet dostatečnou náplň krevního řečiště. Používáme i vasopresory (BINDER, 2009).

Důležité je provádět opakovaná laboratorní měření po 2-4 hodinách (BINDER ET AL., 2008).

Tradičně se doporučuje zahájit antikoagulační terapii heparinem a jeho účinek zesílit aplikací antitrombinu III (BINDER, 2009). Tento patofyziologický postup není ale všeobecně přijímán a není podložen dle principů medicíny založené na důkazech. Odpůrci tohoto postupu dávají přednost přístupu založenému na řešení příčiny stavu, substituci KF a TMC a případnému následnému podání antitrombinu.

Substituční léčba se opírá o užití FFP. Další krevní přípravky doplňujeme až v případě potřeby (BINDER, 2009).

Primární prevence diseminované intravaskulární koagulace v těhotenství

Spočívá v ambulantním zadržení případů s porušenou hemokoagulací. Všímáme si pacientek s vrozenou či získanou trombofilií, s chyběním antitrombinu III, proteinu C a S, s antifosfolipidovým syndromem, s žilní trombózou, starších těhotných, pacientek s gestačním diabetem (CHRENKOVÁ, 2010).

Sekundární prevence diseminované intravaskulární koagulace v těhotenství

Spočívá v předporodní aplikaci nízkomolekulárního heparinu. Brání hemokoagulačnímu rozvratu. Je nutná u operačních porodů a potratů, při porodu mrtvého plodu, má-li rodička horečku, při podezření na intraovulární sepsi. Pomáhá předcházet embolii plodovou vodou (CHRENKOVÁ, 2010).

3.4.10 Léčba diseminované intravaskulární koagulace

Liší se podle stádia a klinického druhu DIC. Čím dříve začneme DIC léčit, tím lépe. Léčebná doporučení se řídí spíše empirickými principy. Základem terapie je vyléčit onemocnění, které DIC vyvolalo. Příkladem může být podání antibiotik u pacientů s DIC doprovázenou vážnou infekcí. U polytraumat však často odstranění vyvolávající příčiny není možné (MUELLER ET AL., 2002). Další opatření spočívá v zajištění přerušení spotřeby materiálu, který se podílí na zástavě krvácení, případně v jeho náhradě. K zastavení spotřeby KF se podává heparin. Ten nezpůsobí v podané dávce prohloubení krvácení. Musí se omezit vznik mikrotrombů a poruchy cirkulace. Pacienti trpící DIC mají vysoké riziko vzniku žilních tromboembolických příhod. Přispívají k nim vysoký věk, imobilizace či nedávný operační zákrok.

Počáteční dávka nefrakcionovaného heparínu představuje 2 500-5 000 IU podaných i.v., pak následuje pravidelná infúze 5 000-10 000 IU v průběhu jednoho dne (BINDER, 2009). Dávkuje se v rozmezí 5-10 IU/ kg/ h. Aktivita podaného heparínu se měří sledováním aPTT. Jeho hodnota nemá přesáhnout 1,5 násobek normy.

V Japonsku byla prokázána účinnost nízkomolekulárních heparínů. K léčbě se tam užívají i syntetické proteinázové inhibitory – gabexát a nafamostat mesylátu. Inhibují aktivitu trombinu, FXa, plazminu a plazmatického kalikreinu (WADA, 2004).

U DIC spojené se sepsí snížil úmrtnost aktivovaný protein C (BERNARD ET AL., 2001). Nedoporučuje se používat u pacientů s nízkým počtem TMC a s vysokým rizikem krvácení. Před invazivním zákrokem se má podávání rekombinantního

aktivovaného proteinu C přerušit (LEVI ET AL., 2009). Heparin zvyšoval krvácivost podporou antikoagulační aktivity antitrombinu (WADA, 2004).

Hydrát sivelestatu sodného, selektivního inhibitoru granulocytové elastázy, je účinný u pacientů s akutním plícním selháním. Může být potenciálně efektivní u pacientů s orgánovým selháváním při DIC doprovázenou sepsí (WADA, 2004).

Substituční léčba se opírá především o doplnění FN, ERY, TMC nebo plazmy. Nejvíce se používá FFP. Iniciální dávka je 15 ml/ kg. Před podáním FFP musíme zvládnout léčbu vyvolávající choroby, hyperkoagulace a spotřeby KF. Pokud u pacienta z důvodu objemového přetížení nemůžeme podat FFP, zvažujeme podání koncentrátů jednotlivých KF. Transfúze TMC a součástí plazmy u pacientů s DIC by měla být rezervována pro krvácející pacienty (LEVI ET AL., 2009).

O vhodnosti podávat antifibrinolytika se dlouhodobě diskutuje. Rutinní podání antifibrinolytik se zdá být nevhodné. Vyjimku představují vzácné případy, kde primární a sekundární hyperfibrinolýza převládá v klinickém obraze. Fibrinolýza je při DIC důležitá, aby obnovila porušenou mikrocirkulaci. Ve vybraných indikacích byl ale podán průkaz prospěšnosti časného podání antifibrinolytik. Potvrzují to například výsledky studie CRASH u nemocných se závažnými poraněními, které prokázaly příznivé ovlivnění jejich klinického stavu vlivem antifibrinolytik. Antifibrinolytika se někdy podávají společně s heparínem (BUREŠ ET AL., 2003, LEVI ET AL., 2009, SVOBODA ET AL., 2011).

Substituce antitrombinem III je vhodná zejména při poklesu jeho hladiny pod 60 %. Cílem je udržet ji při DIC mezi hodnotou 100-150 %. Podáváme ho v zahajovací bolusové dávce 500-1 000 IU. Při septickém stavu má antitrombin III krátký poločas, jen několik hodin (STOPKA, 2007).

3.5 ŠOK

Jedná se o generalizovanou poruchu tkáňového prokrvení. Vede k buněčným změnám a jejich smrti. Často končí multiorgánovým selháním.

3.5.1 Diagnóza

Můžeme ji snadno stanovit podle typických příznaků, kterými jsou: hypotenze, snížený pulsní tlak, nemožnost nahmatat puls na periferních tepnách, snížená tvorba moči, aktivace sympatického nervového systému a hormonálních regulačních systémů (renin-angiotensin II-aldosteronový systém, vyšší uvolňování adrenokortikotropního hormonu, adiuretinu, vzrůst β -endorfinu).

Při chybění 20-30 % krve nastává kompenzační periferní vazokonstrikce a tachykardie.

Aktivace sympatiku udržuje MAP na normální hodnotě. Je nutné si uvědomit, že fyziologická hodnota krevního tlaku nemusí nutně znamenat stabilitu hemodynamiky (PATRICK ET AL., 2002). Normální hodnotu krevního tlaku můžeme najít i u ležícího pacienta se čtvrtinovou ztrátou cirkulujícího objemu (ŠEVČÍK, HUSA, 2003). Krevní tlak začne klesat až při ztrátě krve překračující 30 % (MATĚJOVIČ, 2004b). Musíme pamatovat na to, že hodnoty krevního tlaku o hodnotách 110/60 mm Hg mohou u hypertonika znamenat závažnou hypotenzi (MATĚJOVIČ, 2004a).

Po vyčerpání všech kompenzatorních mechanismů sloužících k udržení krevního tlaku se cévy pasívně rozšíří (KIESLICOVÁ, 2004). Vzniklá hypotenze nás tedy upozorňuje, že sympatikus není schopen napravit oběhové selhání (HADIAN, PINSKY, 2007).

3.5.2 Patofyziologie šoku

Při nedostatečném prokrvení se ve tkáních začíná hromadit laktát. Buněčný aerobní metabolismus začíná přecházet na metabolismus anaerobní. Hromadění laktátu zhoršuje účinnost katecholaminů (KASAL, 2006).

Hypovolemický šok vznikající při ŽOK prochází třemi stádii - **iniciálním**, **pozdním** a **ireverzibilním**.

V **iniciální fázi** šoku se redistribuuje průtok krve, předně je zásoben mozek a srdce. Tento mechanismus selhává u pacientů s rigidními cévami a u rozvinutého šoku (ŠEVČÍK, HUSA, 2003).

Omezí se průtok kapilárami. Konstrikce prekapilárních arteriol je výraznější než konstrikce postkapilárních venul. Filtrační tlak v kapilárách se sníží a dojde k nasátí intersticiální tekutiny do oběhu. Objem tak naroste o 750 ml (KASAL, 2006). Málo jsou prokrvené ledviny, splachnikus a kůže. Objevuje se proto bledost. Při vasokonstrikci kapacitních cév se krevní zásoby z orgánů přesouvají do cirkulace (KASAL, 2006). Tato vasokonstrikce podporuje i návrat krve do srdce, což pomůže udržet dostatečný srdeční výdej. Ten zvyšuje i přímá aktivace atriálního uzlu sympatikem. Stoupající hladina adrenalinu a kortizolu v cirkulaci zvyšuje srdeční stažlivost. V důsledku zvýšené srdeční frekvence se objevuje snížené zásobění myokardu krví, protože krev proudí koronárními cévami jen v diastole (BUREŠ ET AL., 2003).

Pokud se nám podaří v této fázi šoku odvrátit vyvolávající příčinu, dosáhneme plného uzdravení.

V **pozdní fázi** se nachází v oběhu řada vasodilatačních působků. Ty zvyšují propustnost kapilár a přispívají k pronikání tekutin do intersticia (KASAL, 2006). Vlivem kyselých metabolitů (laktát, oxid uhličitý) se uvolňují prekapilární arterioly. Katecholaminy udržují postkapilární vasokonstrikci venul. Část cirkulujícího objemu se hromadí v otevřené kapilární oblasti. Dojde tím ke ztrátám cirkulující krve. Vzniká intersticiální edém. Ten utlačuje kapiláry a tím se dále zhoršuje zásobení tkání kyslíkem.

Čím závažnější hypoperfúze je, tím častěji jsou koagulační časy prodlouženy. (BROHI ET AL., 2008).

Ztráta tekutin v kapilární oblasti vede k hemokoncentraci, zvýšení viskozity a rozvoji DIC (KASAL, 2006). Vzniku mikrotrombů napomáhá i poškození endotelu a uvolnění tkáňového tromboplastinu.

Sekundární syndrom multiorgánové dysfunkce souvisí se vznikem systémové zánětlivé odpovědi spojené s poruchami hemodynamiky. Syndrom multiorgánové dysfunkce se musí odhalit včas. Léčí se podpůrně. Postiženými cílovými orgány jsou nejčastěji u člověka plic a ledviny (BUREŠ ET AL., 2003). Protrahovaný šok narušuje v buňkách biochemické dráhy. Přestávají fungovat membránové iontové pumpy, objevuje se otok buněk, zvyšuje se koncentrace vápenatých iontů uvnitř buněk, mění se pH (MATĚJOVIČ, 2004a).

Pokud se úspěšnou léčbou obnoví mikrocirkulace, může dojít k reperfúznímu poškození v důsledku většího vzniku volných radikálů kyslíku. Zvláště citlivá je střevní sliznice (ŠEVČÍK, HUSA, 2003).

Centralizace oběhu je účelná v raných stádiích šoku. Pokud však trvá dlouho, poškozuje vasokonstrikcí činnost orgánů.

Pokud zahájíme terapii šoku pozdě až v **ireverzibilní fázi**, nezabráníme smrtelnému průběhu.

3.5.3 Etiologie šokových stavů

Při **hypovolemickém šoku** požadujeme intravenózní dodání tekutin. Rozděluje se dále na hemoragický, plazmatický – popáleninový šok a šok ze ztrát vody.

Při **kardiogenním šoku** podáváme pacientovi tekutiny s velkou opatrností (BUREŠ ET AL., 2003). Kardiogenní šok je zapříčiněn poruchami myokardu. K nejčastějším příčinám patří infarkt, srdeční záněty a arytmie. Vyvine se při postižení, které zasahuje více než 40 % svaloviny levé srdeční komory (ŠEVČÍK, HUSA, 2003).

Obstrukční šok se vyznačuje přítomností mechanické překážky, která brání toku krve nebo srdeční náplni. Příkladem je plicní embolie.

Distribuční šok se rozděluje na septický, anafylaktický nebo neurogenní šok. Tyto formy šoku doprovází porušená mikrocirkulace. Po objemové resuscitaci se zvyšuje srdeční výdej, ale v důsledku poklesu vazoreaktivity nedochází ke zvýšení krevního tlaku (HADIAN, PINSKY, 2007).

3.5.4 Hemoragický šok

Jedná se o patologický stav spojený s nízkou náplní intravaskulárního řečiště a selháváním všech kompenzatorních mechanismů. Pokles hematokritu se zachytí až za delší dobu po krevní ztrátě (BUREŠ ET AL., 2003).

3.5.5 Diagnostika hemoragického šoku

Při nejasném traumatickém krvácení nám může v diagnostice pomoci: Nazogastrická sonda + laváž, vyšetření per rectum, počítačová tomografie (CT) nebo ultrazvukové vyšetření, cílená angiografie nebo peritoneální laváž.

3.5.6 Příčiny hemoragického šoku

Patří mezi ně především traumata, prasknutí aneuryzmatu a PPH.

3.5.7 Patofyziologie hemoragického šoku

Klesá centrální žilní tlak i tlak arteriální. Pokles centrálního žilního tlaku je zpočátku ve srovnání s arteriálním rychlejší. Snižuje se žilní návrat, komory se plní méně a klesá tepový objem. Tkáňové prokrvení je nedostatečné. Stažlivost srdce je negativně ovlivněná sníženým průtokem krve v koronárních cévách.

Při těžkém hemoragickém a septickém šoku produkují endotel, buňky hladké cévní svaloviny a monocyty indukovanou syntetázu oxidu dusnatého. Důsledkem je dlouhotrvající zvýšení oxidu dusnatého. To vede k přetrvávající vasodilataci a navození refrakterního stavu ke katecholaminům (ŠEVČÍK, HUSA, 2003).

3.5.8 Typy hemoragického šoku

Mírný šok nastane při ztrátě BV, která se pohybuje mezi 10-20 % cirkulujícího objemu krve (MORGAN, MIKHAIL, 1996).

Středně těžký šok se projevuje ztrátou 20–40 % BV (MORGAN, MIKHAIL, 1996).

Těžký šok je charakterizovaný ztrátou krve přesahující 40% (MORGAN, MIKHAIL, 1996).

3.5.9 Léčba šoku

Vyžaduje se agresivní a včasný zásah. S časovým zpožděním v léčbě exponenciálně narůstá závažnost stavu postiženého (KASAL, 2006).

3.5.9.1 Úvod

Cílem se stává znovuobnovení dodávky kyslíku do tkání a odstranění vyvolávající příčiny.

Při léčbě šoku se nelze spokojit s dosažením normálních hodnot krevního tlaku, ale musíme vytrvat v léčbě až do ústupu tachykardie, zlepšení prokrvení na periférii a normalizace výdeje moči (ŠEVČÍK, HUSA, 2003).

3.5.9.2 Monitorování nemocných v šoku

Mezi základní vyšetření se řadí stanovení krevního obrazu, krevního tlaku, sledování srdeční frekvence a srdečního výdeje, laboratorní vyšetření ledvin a jater, snímek plic, sledování hladiny krevních plynů a acidózy. Provádíme elektrokardiografické vyšetření (EKG), měření velikosti diurézy, centrálního žilního

tlaku, celkové bílkoviny a minerálů v séru a sledujeme KF i sycení smíšené žilní a tepenné krve kyslíkem. Opakovaně vyšetřujeme hladinu močoviny, glukózy i albuminu. Všímáme si barvy kůže, teploty, přítomnosti pocení, frekvence dýchání a rychlosti kapilárního plnění.

Monitorování hemodynamiky slouží k zjištění příčiny oběhové poruchy a usnadňuje rozhodnutí o vhodné volbě léčby. Umožňuje včas identifikovat hrozící kardiovaskulární selhání a tím pomáhá předcházet multiorgánovému poškození. Slouží též ke kontrole reakce krevního oběhu na provedenou léčbu. Účinnost monitorování je ovlivněna časovým stádiem choroby a místem provádění (HADIAN, PINSKY, 2007). Monitorování hemodynamiky se uplatňuje i po stabilizaci stavu.

Je zajímavé si uvědomit, že neexistuje žádná optimální hodnota srdečního výdeje či velikosti dodávky kyslíku do tkání. Tyto hodnoty se totiž mění podle aktuálních metabolických potřeb ve tkáni. Ve vztahu k probíhajícím metabolickým procesům mohou být tedy tyto hodnoty buď dostatečné nebo nedostatečné (HADIAN, PINSKY, 2007).

EKG odhalí arytmií nebo nedokrvení myokardu.

K měření velikosti **krevního tlaku** se dnes používají dvě rozšířené metody. Jedná se o metodu přerušovanou neinvazivní, která používá sfygmomanometr nebo metodu nepřerušovanou kontinuální, při které se využívá katétr umístěný v tepně. Průběžné zaznamenávání tlaku krve se využívá i ke zjištění tepového objemu levé srdeční komory a srdečního výdeje mezi jednotlivými stahy (HADIAN, PINSKY, 2007).

Sledování hodnoty **centrálního žilního tlaku** = tlaku v pravé síni se stanovuje katétrem umístěným v žilách na krku nebo v hrudníku. Umožňuje posoudit pravostranné srdeční plnicí tlaky. Neexistuje žádná prahová hodnota centrálního žilního tlaku, při které by se v závislosti na infúzi vždycky snížil srdeční výdej (KUMAR ET AL., 2004).

K měření hemodynamických hodnot se využívá plicnicový katétr. Častěji se používá název Swan-Ganzův katétr. Měřením **tlaku v záklínění v plicnici** lze určit hodnotu plnicího tlaku levé komory. Plicnicovým katétrem lze změřit tlak v plicnici, centrální žilní tlak, sycení smíšené žilní krve kyslíkem. Z naměřených hodnot lze odvodit velikost srdečního výdeje a také množství krve vypuzené stahem pravé komory. Plnicí tlaky oddílů srdce nejsou vhodné k předpovědi hemodynamické odpovědi na

zvýšení intravaskulárního objemu (HADIAN, PINSKY, 2007). Sledování **sycení smíšené žilní krve kyslíkem** nám umožní stanovit, zda je dodávka kyslíku do tkání vyhovující. Její fyziologická hodnota se nachází v rozsahu 70-75 %. Pokud jsou hodnoty trvale nižší než 50 %, lze usuzovat na nedostatek kyslíku ve tkáních.

Opakované zaznamenávání výsledků **koagulačního vyšetření**, nás může upozornit na vznikající DIC.

Při sledování **frekvence dýchání** si všímáme vzniku tachypnoe, která může znamenat nástup komplikací.

Velikost metabolismu a průtok krve v dané oblasti odráží hodnota **parciálního tlaku oxidu uhličitého** ve tkáni. Zvětšuje se při sníženém zásobení krví.

Důležité je **funkční monitorování hemodynamiky** ve vztahu k zjištění odpovědi na léčbu. Zajímá nás, zda objemová resuscitace pomůže hemodynamicky nestabilnímu pacientovi a míra s jakou zlepší srdeční výdej. Abychom ověřili, zda pacient pozitivně reaguje na **objemovou zátěž**, aplikujeme mu rychle intravaskulárně malý objem tekutiny – tzv tekutinovou výzvu. Při pozitivní odpovědi stoupá MAP, srdeční výdej a sycení smíšené žilní krve kyslíkem. Naopak srdeční frekvence a koncentrace laktátu při pozitivní odpovědi klesá. Objemová zátěž je pouze diagnostickým vyšetřením a nelze ji ztotožňovat s objemovou resuscitací. Pozitivně na ni reaguje jen polovina oběhově nestabilizovaných pacientů (HADIAN, PINSKY, 2007).

Přetlaková ventilace rytmicky zvyšuje gradient pro systémový žilní návrat. Při následné kontrakci se úměrně mění výdej pravé komory. Když proběhnou zhruba čtyři stahy, začne se zhoršovat i výdej levé komory. Její zahájení může vést k manifestaci hypovolémie. Rytmické změny tepového objemu levé komory při přetlakové ventilaci pozorujeme u pacientů pozitivně reagujících na objemovou zátěž (HADIAN, PINSKY, 2007).

Odhad odpovědi na objemovou nálož při spontánním dýchání. Při nádechu se v hrudní dutině prohloubí negativní tlak. Žilní návrat se zvětšuje. Z nepoškozené pravé komory proudí krev do plic. Centrální žilní tlak s každým nádechem klesá. U pacientů, kterým se při nádechu nesnižuje centrální žilní tlak, nepozorujeme pozitivní odpověď v podobě zvětšení srdečního výdeje na objemovou zátěž (MAGDER ET AL., 1992).

Zvednutí dolních končetin o 30° dokáže u osob, které pozitivně reagují na objemovou zátěž, zvětšit přechodně žilní návrat. Krevní tlak se zvýší jen na krátkou dobu (BOULAIN ET AL., 2002). Tato metoda se neuplatňuje při nápravě sníženého BV. Jejím nebezpečím je nerozpoznání pacientů dobře reagujících na objemovou zátěž, v důsledku velmi rozsáhlé hypovolémie. Ta nedovolí zaznamenat zvýšení srdečního výdeje (HADIAN, PINSKY, 2007).

3.5.9.3 Přednemocniční opatření hypovolemického šoku

Zdroj krvácení musí být zastaven a musí se zajistit dostatečná ventilace. Při nehmátném pulzu na hlavních tepnách se zahájí nepřímá srdeční masáž.

Bolest, úzkost a hypotermie musí být tlumena a pacient se má dostat co nejrychleji do nemocnice.

3.5.9.4 Nemocniční opatření hypovolemického šoku

Spočívají v zajištění dostatečně velkého krevního oběhu a v odstranění příčiny, která vyvolává šokový stav. Například je nutné provést okamžitý chirurgický výkon.

Při ztrátě krve se odebere vzorek k zjištění krevní skupiny a k provedení křížové zkoušky.

Ztráty tekutin se doplňují co nejvhodnějším roztokem podle daných podmínek. Při výběru vycházíme ze zjištěných hladin sodíkových a draselných iontů. Například při acidóze a nízkým pH < 7,2 podáváme 8,4 % roztok NaHCO₃, při hypokalémii zase roztok 7,5 % KCl, při hyponátrémii F 1/1. K odhadu kolik daného roztoku, musíme podat, nás stimuluje sledování hodnot centrálního žilního tlaku, velikost diurézy, krevního tlaku, hematokritu, sledování celkové bílkoviny a minerálů v séru (KLENER, 2001). Centrální žilní tlak musí být při infúzní terapii normální nebo snížený.

Po počátečním podání 2000 ml KRY, by se měly začít podávat koloidy. Pokud se hypotenze po podání náhradních roztoků neupraví, přistoupíme k infúzi katecholaminů (dopaminu, směsi dopaminu a dobutaminu). Pomahají snížit množství objemových náhrad u septicých pacientů se zvýšenou kapilární propustností. U hemoragického šoku má přednost co nejrychlejší náhrada chybějícího BV, před zajištěním přenosné kapacity krve pro kyslík (KIESLICOVÁ, 2004). Je ale třeba zabránit vzniku tzv. diluční koagulopatie zředěním KF.

Pacientům v šoku se vždy podává kyslík. Tracheální intubace a umělá plicní ventilace jsou důležité při těžkém poranění hrudníku nebo hlavy. Tracheální intubace zabraňuje proniknutí krve do plic.

Byly vynalezeny přípravky, které mohou transportovat kyslík a zastoupit tak v této funkci krev. Řadí se k nim pefluorokarbony, bovinní polymerizovaný hemoglobin či hemoglobin vázaný s diaspirinem. Protože jsou toxické, nevyskytují se zatím v praxi (KIESLICOVÁ, 2004).

Při netraumatickém hemoragickém šoku, spojeném se ztrátou krve větší než 30 %, podáváme bolusově 0,5-1,0 litr koloidního roztoku a kombinujeme ho s dvěma litry KRY (MATĚJOVIČ, 2004b).

Pokud trpí pacient renálním selháním, podává se mu i.v. kličkové diuretikum furosemid (BUREŠ ET AL., 2003).

POUŽÍVANÉ POZITIVNĚ INOTROPNÍ A VAZOAKTIVNÍ LÁTKY

Dopamin je prekurzorem noradrenalinu. Stimuluje receptory β_1 , β_2 , α a dopaminergní DA_1 a DA_2 . Nízké dávky zvyšují prokrvení splanchniku a ledvin prostřednictvím DA_1 receptorů. Vyšší dávky navodí vazokonstrikci, rostou komorové plnicí tlaky.

Dobutamin působí na β_1 receptory v srdci, zvyšuje srdeční práci. Nemá specifický účinek na ledvinové cévy jako dopamin.

Noradrenalin stimuluje α receptory. Zvyšuje systémový cévní odpor. Při jeho podání hrozí periferní ischemie. Užívá se v nejtěžších případech spojených s hypotenzí, která ohrožuje život.

Adrenalin má účinky jak na α , tak na β receptory. V malých dávkách převažuje β účinek. Způsobuje tachykardii a pokles periferní rezistence. Větší dávky jsou spojeny s vazokonstrikcí.

4. ZÁVĚR

Život ohrožující krvácení je spojené nejčastěji s polytraumaty. Závažným problémem i ve vyspělých zemích se stává peripartální krvácení, jehož nejčastější příčinou jsou poruchy děložního tonu. Rozsáhlá ztráta krve může vést až k rozvoji hemoragického šoku, s následkem multiorgánového selhání či smrti.

Život ohrožující krvácení zahrnuje chirurgickou a koagulopatickou složku. Je vždy nutné najít zdroj krvácení a operativně zvládnout chirurgickou složku. Koagulopatická složka se normalizuje těžce, zahrnuje spotřebu koagulačních faktorů, hyperfibrinolýzu, diseminovanou intravaskulární koagulopatii, krvácení, anémii, diluční koagulopatii, hypotermii a acidósu. Poslední tři zmíněné se označují jako smrtící trojice. Snahou je snažit se jí intenzivně předcházet, neboť zvyšuje mortalitu.

Při možnostech zvládnutí život ohrožujícího krvácení prostřednictvím tekutinové terapie se uplatňují náhradní roztoky nebo přípravky z lidské krve. Náhradní roztoky (krystaloidy a syntetické koloidy) nenesou žádné riziko přenosu infekce, což je velká výhoda ve srovnání s přípravky, které jsou odvozené z lidské krve (transfúzní přípravky, krevní deriváty). Také u nich není třeba provádět před aplikací zjišťování krevní skupiny. Všechny náhradní roztoky vedou k ovlivnění hemostázy. Krystaloidy v porovnání s koloidy se musí aplikovat ve značném nadbytku, což může představovat problém u pacientů s onemocněním ledvin a srdce. Uplatnění má použití hyperonkotických koloidů jako tzv. plazma-expanderů. Standardním koloidem, nejvíce používaným v Evropě, je hydroxyethylškrob. Zvláště užitečné jsou přípravky škrobu třetí generace, které mají vhodné parametry molekulové hmotnosti, molární substituce a C2/C6 poměru, to jim zaručuje optimální vlastnosti pro užití. Želatina vyvolává nejvíce ze všech koloidů alergické reakce, to může limitovat její užití. Co se týká dextranů, téměř se přestaly v České republice užívat. Přispěly k tomu bezesporu jejich četné nežádoucí účinky. V České republice převládá v současné době trend snižování užití transfúzních přípravků. Díky bezkrevní medicíně a chirurgických metod omezujících poškození se to poměrně daří. Podání transfúzních přípravků doprovází pečlivé monitorování stavu nemocného, protože můžou vzniknout závažné transfúzní reakce. Výhodou transfúzních přípravků je, že umožní dodat nemocnému jen ty složky krve, které potřebuje. Široké využití má zejména čerstvě zmrazená plazma

a koncentráty erytrocytů. V České republice mají uplatnění i krevní deriváty, hlavně NovoSeven® a Prothromplex. Jsou ale finančně nákladné.

U peripartálního krvácení se poruchy děložního zvládají v případě intaktní dělohy i nefarmakologickými postupy. Patří k nim bimanuální slačení dělohy, děložní tamponáda, balónová tamponáda a selektivní arteriální embolizace. Samozřejmě lze použít i chirurgické metody a uterotonika. Použití NovoSevenu® se doporučuje u peripartálního krvácení před zvažovanou hysterektomií.

Vhodnou léčbu šoku musíme pečlivě vybírat podle jeho etiologie. Je nutné najít a včas odstranit vyvolávající příčinu, obnovit dodávku kyslíku do tkání. Hemoragický šok vyžaduje rychlé doplnění chybějícího krevního objemu. Kromě náhradních roztoků a přípravků z lidské krve nacházejí v léčbě své místo i pozitivně inotropní látky (dopamin, dobutamin, noradrenalin, adrenalin).

5. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. **BRUCE D., NOKES T. J.C.**, Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding in a large tertiary hospital, *Critical Care*, 2008, ročník 12, číslo 4. Dostupné z: <http://ccforum.com/content/12/4/R105>. Převzato z: MATHEX P., BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY
2. **MATHEW P.**, Current opinion on inhibitor treatment options, *Seminars in Hematology*, 2006, ročník 43, příloha 4, s. 8-13
3. **BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY**, Guidelines on oral anticoagulation: third edition, *British Journal of Haematology*, 1998, ročník 101, číslo 2, s. 374-387. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2141.1998.00715.x/pdf>
4. **PABINGER I., BRENNER B., KALINA U., KNAUB S., NAGY A., OSTERMANN H., BERIPLEX P/N ANTICOAGULATION REVERSAL STUDY GROUP**, Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2008, ročník 6, číslo 4, s. 622-631. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2008.02904.x/pdf>. Převzato z: SJÖBLOM ET AL., BAGLIN ET AL., MAKRIS ET AL., RÖMISCH ET AL., OSTERMANN ET AL., LORENZ ET AL.
5. **SJÖBLOM L., HARDEMARK H. G., LINDGREN A., NORRVING B., FAHLÉN M., SAMUELSSON M., STIGENDAL L., STOCKELBERG D., TAGHAVI A., WALLRUP L., WALLVIK J.**, Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study, *Stroke*, 2001, ročník 32, s. 2567-2574, ISSN 1524-4628. Dostupné z: <http://stroke.ahajournals.org/content/32/11/2567.full>
6. **BAGLIN T. P., KEELING D. M., WATSON H. G.**, Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update, *British Journal of*

Haematology, 2006, ročník 132, číslo 3, s. 277-285. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2005.05856.x/pdf>

7. **MAKRIS M., GREAVES M., PHILLIPS W. S., KITCHEN S., ROSENDAAL F. R., PRESTON E. F.**, Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy, *Thrombosis and Haemostasis*, 1997, ročník 77, číslo 3, s. 477-480. Dostupné z: https://openaccess.leidenuniv.nl/bitstream/handle/1887/1737/303_245.pdf?sequence=1
8. **RÖMISCH J., GRÖNER A., BERNHARDT D., DIEHL K. H., HEIN B., LIST W., MÜLLER H. G., NOWAK T., RONNEBERGER H., SCHÜLER E., WEIMER T., HILFENHAUS J.**, Nanofiltration bei der Herstellung von Beriplex P/N: Erhöhung der Kapazität zur Viruseliminierung unter Beibehaltung der Produktqualität, *Beitr Infusionsther Transfusionsmed*, 1996, ročník 33, s. 220-224
9. **OSTERMANN H., HAERTEL S., KNAUB S., KALINA U., JUNG K., PABINGER I.**, Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers, *Thrombosis and Haemostasis*, 2007, ročník 98, číslo 4, s. 790-797, ISSN: 0340-6245
10. **LORENZ R., KIENAST J., OTTO U., EGGER K., KIEHL M., SCHREITER D., KWASNY H., HAERTEL S., BARTHELS M.**, Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2003, ročník 15, číslo 1, s. 15-20
11. **SCOTT L. J.**, Prothrombin Complex Concentrate (Beriplex P/N), *Drugs*, 2009, ročník 69, číslo 14, s. 1977-1984. Převzato z: LEISSINGER ET AL., VIGUÉ, CSL Behring GmbH
12. **LEISSINGER C. A., BLATT P. M., HOOTS W. K., EWENSTEIN B.**, Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature, *American Journal of Haematology*,

- 2008, ročník 83, číslo 2, s. 137-143. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.21046/pdf>
13. **VIGUÉ B.**, Bench-to-bedside review: optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage – from theory to practise, *Critical care*, 2009, ročník 13, číslo 2, s. 209. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689453/?tool=pubmed>
 14. **CSL Behring GmbH**, *Beriplex P/N: summary of product characteristics* (online). Publikováno 18.5.2009 (cit. 2011-11-11). Dostupné z: <http://emc.medicines.org.uk/medicine/21147/SPC/Beriplex+P+N/>
 15. **BULIKOVÁ A., MATÝŠKOVÁ M., PENKA M.**, Léčba krvácení transfúzními přípravky a krevními deriváty, *Vnitřní lékařství*, 2008, ročník 54, číslo 6, s. 623-631. Dostupné z: http://www.prolekare.cz/pdf?id=v1_08_06_06.pdf. Převzato z: HEDNER, KIESEL, ROBERTS ET AL., STAINSBY ET AL.
 16. **HEDNER U., KIESEL W.**, Use of human factor VIIa in the treatment of two hemofilie A patients with high-titer inhibitors, *Journal of Clinical Investigation*, 1998, ročník 71, s. 1836-1841
 17. **ROBERTS H. R., MONROE D. M., WHITE G. C.**, The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders, *Blood*, 2004, ročník 104, s. 3858-3064
 18. **STAINSBY D., MACLENNAN S., THOMAS D., ISAAC J., HAMILTON P. J.**, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss, *British Journal of Haematology*, 2006, ročník 135, číslo 5, s. 634-641. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2006.06355.x/pdf>
 19. **COHEN H., BAGLIN T.**, Plasma Products and Indications for Their Use. In *ABC of Transfusion*, 4. vydání, edited by Marcela Contreras, Londýn 2009, ISBN: 978-1-4051-5646-2. Kapitola 8., s. 40-47

20. **CONTRERAS M., NAVARRETE C.,** Immunological Complications of Blood Transfusion. In *ABC of Transfusion*, 4. vydání, edited by Marcela Contreras, Londýn 2009, ISBN: 978-1-4051-5646-2. Kapitola 11., s. 61-68
21. **ČUNDRLE I.,** Koagulopatie, Význam a aktuální aspekty léčby poruch hemokoagulace u polytraumatizovaných pacientů, *Referátový výběr z anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny*, 2007, ročník 54, číslo 3, s. 155-164, ISSN 1212-3048
22. **PTÁK J.,** Současné možnosti využití transfuzních přípravků a krevních derivátů při závažných poruchách hemokoagulace, *Praktický lékař*, 2005, ročník 85, číslo 1, s. 34-37
23. **ŠECLOVÁ S.,** *Klinické použití krve, příručka*, Grada, 2002, ISBN: 80-247-0268-1. Kapitoly: Chirurgický zákrok a anestezie, s. 157-177, Porodnictví, s. 122-133, Vhodné použití krve a krevních produktů, s. 3-7, Náhradní tekutiny, s. 9-19, Krevní produkty, s. 21-35, Postupy klinické transfúze, s. 37-59, Nepříznivé účinky transfúze, s. 60-75. Přeloženo z originálu: *The Clinical Use of Blood in Medicine, Obstetrics, Paediatrics, Surgery and Anaesthesia, Trauma and Burns*, World Health Organization, Geneva 2001, s. 337, ISBN: 924-154-538-0
24. **KUTĚJ V., HUBÁČEK P.,** *Krvácení a účelná hemoterapie na urgentním příjmu* (online). Publikováno 10.3.2006 (cit. 2011-10-19). Dostupné z: http://public.fnol.cz/www/urgent/seminare/20060309/Krv_ucel_HT_Kut.pdf
25. **CHRENKOVÁ M.,** *Poporodní krvácení, příčiny, diagnostika a metody jeho ovlivnění*. Pardubice, 2009. 72 s. Bakalářská práce na Fakultě zdravotnických studií Univerzity Pardubice. Vedoucí bakalářské práce doc. MUDr. Milan Košťál, CSc.
26. **BRACHTLOVÁ E.,** *Ošetrovatelská péče u nemocného s aplikací hemoterapie* (online). Publikováno 10.3.2006 (cit. 2011-10-14). Dostupné z: http://public.fnol.cz/www/urgent/seminare/20060309/Hemot_ospece.pdf
27. **PINDUR G., MÖRSDORF S.,** The Use of Prothrombin Complex Concentrates in the Treatment of Hemorrhages Induced by Oral

Anticoagulation, *Thrombosis Research*, ročník 95, číslo 4, doplněk 1, s. 57-61. Převzato z: HELLSTERN ET AL.

28. **HELLSTERN P., BEECK H., FELLHAUER A., FISCHER A., FALLER-STÖCKL B.**, Measurement of factor VII and of activated factor VII in healthy individuals and in protrombin complex concentrates, *Thrombosis Research*, 1997, ročník 86, číslo 6, s. 493-504
29. **RIESS H. B., MEIER-HELLMANN A., MOTSCH J., ELIAS M., KURSTEN F. W., DEMPFLER C. E.**, Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation, *Thrombosis Research*, 2007, ročník 121, číslo 1, s. 9-16. Převzato z: van-AART ET AL.
30. **van-AART L., EIJKHOUT H. W., KAMPHUIS J. S., DAM M., SCHATTENKERK M. E., SCHOUTEN T. J., PLOEGER B., STRENGERS F. W.**, Individualized dosing regimen for protrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: an open, prospective randomized controlled trial, *Thrombosis Research*, 2006, ročník 118, číslo 3, s. 313-320
31. **SCHICK K. S., FERTMANN J. M., JAUCH K. W., HOFFMANN J. N.**, Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding, *Critical Care*, 2009, ročník 13, číslo 6, s. 1-15. Dostupné z: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/cc8186.pdf>.
32. **SEIDLOVÁ D.**, *Rekombinantní faktor VIIa u nezvladatelného krvácení v intenzivní péči: od experimentu ke klinické praxi*. Brno, 2010. 91 s. Disertační práce na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity. Vedoucí disertační práce prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc. Převzato z: BLATNÝ ET AL., HEDNER, JOHANNESSEN, MONROE, MARTINOWITZ ET AL., DUTTON ET AL., MAYO ET AL.
33. **BLATNÝ J., CVACHOVEC K., ČERNÝ V., KASAL E., PENKA M., SALAJ P., VIŠŇA P.**, Zásady podpory koagulace u život ohrožujícího a

nežtišitelného krvácení – konsensuální stanovisko, *Anesteziologie a intenzivní medicína*, 2006, ročník 6

34. **HEDNER U.**, Mechanism of action, development and clinical experience of recombinant FVIIa, *Journal of Biotechnology*, 2006, ročník 124, číslo 4, s. 747-757
35. **JOHANNESSEN M., ANDREASEN R. B., NORDFANG O.**, Decline of factor VIII and factor IX inhibitors during long-term treatment with NovoSeven, *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2000, ročník 11, číslo 3, s. 239-242, ISSN 0957-5235
36. **MONROE D. M.**, Further understanding of Recombinant Activated Factor VII Mode of Action, *Seminars in Hematology*, 2006, ročník 45, doplněk 1, s. 7-11
37. **MARTINOWITZ U., KENET G., LUBETSKI A., LUBOSHITZ J., SEGAL E.**, Possible role of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the control of haemorrhage associated with massive trauma, *Canadian Journal of Anaesthesia*, 2002, ročník 49, číslo 10, s. 15-20
38. **DUTTON R. P., McCUNN M., HYDER M., D'ANGELO M., O'CONNOR J., HESS J., SCALEA T.**, Factor VIIa for Correction of Traumatic Coagulopathy, *Journal of Trauma*, 2004, ročník 57, číslo 4, s. 709-719
39. **MAYO A., MARTINOWITZ U., KLUGER Y.**, Coagulopathy in the Critically Injured Patient, *Intensive Care Medicine*, 2006, část 5, s. 232-243
40. **SEIDLOVÁ D., BLATNÝ J., PENKA M., OVESNÁ P., BRABEC P., ŠEVČÍK P., VENTRUBA P., ČERNÝ V.**, Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa) v léčbě závažného poporodního krvácení, Data z registru UniSeven v České republice, *Česká gynekologie*, 2010, ročník 75, číslo 4, s. 297-305. Převzato z: MONROE ET AL., SLIPAC
41. **MONROE D. M., HOFFMAN M., OLIVIER J. A., ROBERTS H. R.**, Platelet activity of high-dose factor VIIa is dependent of tissue factor, *British*

Journal of Haematology, 1997, ročník 99, číslo 3, s. 542-547. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2141.1997.4463256.x/pdf>

42. **SLIPAC J.**, *Bezkrvní medicína*, Triton, Praha 2008, ISBN 978-80-7387-140-6. Kapitola: Účinná hemostáza, s. 115-123
43. **BLATNÝ J.**, Krvácení a jeho léčba – (nejen) hematologický problém, *Interní medicína pro praxi*, 2009, ročník 11, číslo 3, s. 120-122. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2009/03/05.pdf>. Převzato z: SAUALA ET AL.
44. **SAUALA A., MOORE F. A., MOORE E. E., MOSER K. S., BRENNAN R., READ R. A., PONS P. T.**, Epidemiology of trauma deaths: A reassessment, *Journal of Trauma*, 1995, ročník 38, číslo 2, s. 185-193
45. **BINDER T.**, Akutní peripartální život ohrožující krvácení (ŽOK), *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2009, ročník 18, číslo 4, s. 627-642, ISSN: 1214-2093. Převzato z: BINDER ET AL., BOUWMEESTER ET AL., BAKRI ET AL.
46. **BINDER T., SALAJ P., VAVŘINKOVÁ B.**, Hematologické nemoci a poruchy v porodnictví a gynekologii, 1. vydání, Triton, Praha 2004, ISBN 80-7254-540-X, s. 224
47. **BOUWMEESTER F. W., BOLTE A., C., VAN GEIJN H. P.**, Pharmacological and Surgical Therapy for Primary Postpartum Hemorrhage, *Current Pharmaceutical Design*, 2005, ročník 11, číslo 6, s. 759-773
48. **BAKRI Y. N., AMRI A., ABDUL JABBAR F.**, Tamponade – balloon for obstetrical bleeding, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2001, ročník 74, číslo 2, s. 139-142
49. **ČERNÝ J., BLATNÝ J., DUŠEK L., BRABEC P.**, Podávání rekombinantního aktivovaného faktoru VII v České republice u nemocných bez hemofilie – analýza vybraných údajů z registru UniSeven, *Anesteziologie a intenzivní medicína*, 2005, ročník 16, číslo 6, s. 296-304

50. **BROHI K., COHEN M. J., DAVENPORT R.A.**, Akutní koagulopatie při traumatu – mechanismus, rozpoznání a důsledky, *Current Opinion in Critical Care*, 2008, ročník 2, číslo 1, s. 7-12, ISSN: 1802-3819. Převzato z: MARTINI ET AL., BROHI ET AL.
51. **MARTINI W. Z., DUBICK M. A., PUSATERI A. E., PARK M. S., RYAN K. L., HOLCOMB J. B.**, Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine? *The Journal of Trauma*, 2006, ročník 61, číslo 1, s. 99-106
52. **BROHI K., COHEN M. J., GANTER M. T., MATTHAY M. A., MACKERSIE R. C., PITTET J. F.**, Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Annals of Surgery*, 2007, ročník 245, číslo 5, s. 812-818. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1877079/>
53. **SEIDLOVÁ D. a kol. KARIM, OKH, FN Brno, LF MU**, *Terapie život ohrožujícího krvácení* (online). Publikováno 14.6.2009 (citováno 9.10.2011). Dostupné z: <http://www.akutne.cz/res/publikace/23-terapie-zivot-ohrozujiciho-krvaceni.pdf>
54. **KUTĚJ V., HUBÁČEK P.**, *Krvácení a účelná hemoterapie na urgentním příjmu* (online). Publikováno 10.3.2006 (cit. 2011-10-19). Dostupné z: http://public.fnol.cz/www/urgent/seminare/20060309/Krv_uce_l HT_Kut.pdf
55. **SCHREIBER M. A.**, Koagulopatie u pacientů s traumatem, *Current Opinion in Critical Care*, 2007, ročník 1, číslo 3, s.50-57, ISSN: 1802-3819. Převzato z: MENG ET AL., GANDO ET AL., SCHREIBER, WOLBERG ET AL., HARDY ET AL., DeLOUGHERY, THARANATHAN, KITTUR
56. **MENG Z. H., WOLBERG A. S., MONROE D. M., HOFFMAN M.**, The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients, *Journal of Trauma*, 2003, ročník 55, s. 886-891
57. **GANDO S., KAMEUE T., NANZAKI S., HAYAKAWA T., NAKANISHI Y.**, Participation of tissue factor and thrombin in posttraumatic

systemic inflammatory syndrome, *Critical Care Medicine*, 1995, ročník 25, číslo 11, s. 1820-1826

58. **SCHREIBER M. A.**, Damage control surgery, *Critical Care Clinics*, 2004, ročník 20, s. 101-118. Dostupné z: http://www.ubccriticalcaremedicine.ca/academic/jc_article/Damage%20Control%20Surgery%202004%20%28Feb-14-08%29.pdf
59. **WOLBERG A. S., MENG Z. H., MONROE D. M., HOFFMAN M.**, A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function, *Journal of Trauma*, 2004, ročník 56, číslo 6, s. 1221-1228
60. **HARDY J. F., MOERLOOSE P., SAMAMA M.**, Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management, *Canadian Journal of Anesthesia*, 2004, ročník 51, doplněk 2, s. 40-57. Dostupné z: <http://www.springerlink.com/content/b806047j57898204/fulltext.pdf>
61. **DeLOUGHERY T.**, Coagulation defects in trauma patients: etiology, recognition and therapy, *Critical Care Clinics*, 2004, ročník 20, číslo 1, s. 13-24.
62. **THARANATHAN N., KITTUR S.**, Chitin: the undisputed biomolecule of great potential, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2003, ročník 43, číslo 1, s. 61-87
63. **HOLUB Z., FEYEREISL J., KABELÍK L., RITTSTEIN T.**, Úspěšná léčba závažného poporodního krvácení po císařském řezu pomocí rekombinantního aktivovaného faktoru VII, *Česká gynekologie*, 2005, ročník 70, číslo 2, s. 144, 147, 148, ISSN 1210-7832
64. **ČERNÝ V., CVACHOVEC K., KASAL E., BLATNÝ J., PENKA M., VIŠŇA P., SALAJ P.**, Život ohrožující krvácení – doporučený postup, Konsensuální stanovisko (online). Publikováno 12.5.2007, (cit. 15.7.2011). Dostupné z: <http://www.csarim.cz/Text/metodicke-pokyny-a-stanoviska-csarim-1>

65. **HEDNER U.**, Factor VIIa and its potential therapeutic use in bleeding-associated pathologies, *Thrombosis and Haemostasis*, 2008, ročník 100, s. 557-562, ISSN 0340-6245. Dostupné z: http://www.niceindia.net/knowledge_base/Hemophilia/Ulla_Hedner_2008_Bleeds.pdf. Převzato z: KEY ET AL., HEDNER, ERHARDTSEN, LISMAN ET AL., 2002, LISMAN ET AL., 2005, SCHULMAN ET AL., SCHULMAN, KONKLE ET AL., RAPAPORT, RAO, MANDAL ET AL., HEDNER, EZBAN, HEDNER
66. **KEY N. S., ALEDORT L. M., BEARDSLEY D., COOPER H. A., DAVIGNON G., EWENSTEIN B. M., GILCHRIST G. S., GILL J. C., GLADER B., HOOTS W. K., KISKER C. T., LUSHER J. M., ROSENFELD C. G., SHAPIRO A. D., SMITH H., TAFT E.**, Home treatment of mild to moderate bleedng episodes using recombinant factor VIIa (NovoSeven) in haemophiliacs with inhibitors, *Thrombosis and Haemostasis*, 1998, ročník 80, číslo 6, s. 912-918
67. **HEDNER U., ERHARDTSEN E.**, Potential role of recombinant factor VIIa as a haemostatic agent, *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, 2003, ročník 1, číslo 2, s. 112-119
68. **LISMAN T., MOSNIER L. O., LAMBERT T., MAUSER-BUNSCHOTEN E. P., MEIJERS J. C. M., NIEUWENHUIS H. K., DE GROOT P. G.**, Inhibition of fibrinolysis by recombinant factor VIIa in plasma from patients with severe haemophilia A, *Blood*, 2002, ročník 99, číslo 1, s. 175-179. Dostupné z: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/99/1/175.full.pdf+html>
69. **LISMAN T., ADELMEIJER J., CAUWENBERGHS S., VAN PAMPUS E. C. M., HEEMSKERK J. W. M., DE GROOT P. G.**, Recombinant factor FVIIa enhances platelets adhesion and activation under flow conditions at normal and reduced platelet count, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005, ročník 3, číslo 4, s. 742-751. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2005.01227.x/pdf>

70. **SCHULMAN S., BECH JENSEN M., VARON D., KELLER N., GITEL S., HOROSZOWSKI H., HEIM M., MARTINOWITZ U.**, Feasibility of using recombinant factor VIIa in continuous infusion, *Thrombosis and Haemostasis*, 1996, ročník 75, číslo 3, s. 432-436
71. **SCHULMAN S.**, The onerous task of comparing treatments in inhibitor patients, *Thrombosis and Haemostasis*, 2007, ročník 98, číslo 4, s. 710-712
72. **KONKLE B. A., EBBESEN L. S., ERHARDTSEN E., BIANCO R. P., LISSITCHKOV T., RUSEN L., SERBAN M. A.**, Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in haemophilia patients with inhibitor, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007, ročník 5, číslo 9, s. 1904-1913. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2007.02663.x/pdf>
73. **RAPAPORT S. I., RAO L. V. M.**, Initiation and regulation of tissue factor-dependent blood coagulation, *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1992, ročník 12, číslo 10, s. 1111-1121
74. **MANDAL S. K., PENDURTHI U. M., RAO L. V. M.**, Cellular localization and trafficking of tissue factor, *Blood*, 2006, ročník 107, číslo 12, s. 4746-4753, ISSN 1528-0020. Dostupné z: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/107/12/4746.full.pdf+html>
75. **HEDNER U., EZBAN M.**, Tissue factor and factor VIIa as therapeutic targets in disorders of haemostasis, *Annual Review of Medicine*, 2007, ročník 59, s. 29-41
76. **HEDNER U.**, Recombinant factor VIIa: its background, development and clinical use, *Current Opinion in Hematology*, 2007, ročník 14, číslo 3, s. 225-229
77. **DUTTON R. P., STEIN D. M.**, The use of factor VIIa in haemorrhagic shock and intracerebral bleeding, *International Journal of the Care of the Injured*, 2006, ročník 36, číslo 12, s. 1172-1177. Převzato z: CLARK ET AL., PARK ET AL.

78. **CLARK A. D., GORDON W. C., WALKER I. D., TAIT R. C.,** „Last-ditch“ use of recombinant factor VIIa in patients with massive haemorrhage is ineffective, *Vox Sanguinis*, 2004, ročník 86, číslo 2, s. 120-124
79. **PARK P., FEWEL M. E., GARTON H. J., THOMPSON B. G., HOFF J. T.,** Recombinant activated factor VII for the rapid correction of coagulopathy in nonhemophlic neurosurgical patients, *Neurosurgery*, 2003, ročník 53, číslo 1, s. 34-39
80. **HEDNER U., LEE C. A.,** First 20 years with recombinant FVIIa (NovoSeven), *Haemophilia*, 2011, ročník 17, číslo 1, s. 172-182. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2010.02352.x/pdf>.
Převzato z: GIANGRANDE ET AL., SALAJ ET AL., BYSTED ET AL.
81. **GIANGRANDE P. L. F., WILDE J. T., MADAN B., LUDLAM C. A., TUDDENHAM E. G. D., GODDARD N. J., DOLAN G., INGERSLEV J.,** Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII (eptacog alfa (activated), NovoSeven) in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors, *Haemophilia*, 2009, ročník 15, číslo 2, s. 501-508. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2008.01952.x/pdf>
82. **SALAJ P., BRABEC P., PENKA M., POHLREJCHOVÁ V., SMEJKAL P., CETKOVSKÝ P., DUŠEK L., HEDNER U.,** Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors: analysis of HemoRec registry data from the Czech Republic, *Haemophilia*, 2009, ročník 15, číslo 3, s. 752-759
83. **BYSTED B. V., SCHARLING B., MØLLER T., HANSEN B. L.,** A randomized, double-blind trial demonstrating bioequivalence of the current recombinant activated factor VII formulation and a new robust 25 °C stable formulation, *Haemophilia*, 2007, ročník 13, číslo 5, s. 527-532
84. **NOVO NORDISK,** *NovoSeven, Coagulation Factor VIIa (Recombinant), For intravenous Use Only* (online). Publikováno 11.2.2007 (cit. 2011-11-19). Dostupné z:

<http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm056915.pdf>. Převzato z: HEDNER

85. **HEDNER U.**, Dosing and Monitoring NovoSeven Treatment, *Hemostasis*, 1996, ročník 26, doplněk 1, s. 102-108
86. **EMA = EUROPEAN MEDICINES AGENCY**, *NovoSeven, eptacog alfa, EPAR summary for the public* (online). Publikováno 12.6.2009 (cit. 2011-19-11). Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000074/WC500030709.pdf
87. **BLATNÝ J.**: *Plasma u život ohrožujícího krvácení, Aktuální stav znalostí* (online), Publikováno 15.9.2010. (cit. 2011-05-07). Dostupné z: http://www.csarim.cz/RSystem/Soubory/prednasky_XVII_CSARIM/Blatny_Plasma-u-ZOK.pdf
88. **WALSH T.**, Treatment of Massive Haemorrhage in Surgery and Trauma. In *ABC of Transfusion*, 4. vydání, edited by Marcela Contreras, Royal Tree and University College Hospitals Medical School, London 2009, ISBN 978-1-4051-5646-2. Kapitola 8, s. 40-47
89. **KIESLICOVÁ E.**, Masivní krevní ztráta: hemodynamické změny a možnosti jejich ovlivnění, *Bulletin HPB*, 2004, ročník 12, číslo 4, s. 120-123, ISSN 1210-6755. Převzato z: MORGAN, MIKHAIL
90. **MORGAN G. E., MIKHAIL M. S.**, Anesthesia for the trauma patient, *Clinical Anesthesiology*, 2. vydání, 1996, s. 683-686
91. **JOHNSTON T. D., CHEN Y., REED R. L.**, Functional equivalence of hypothermia to specific clotting factor deficiencies, *Journal of Trauma*, 1994, ročník 37, číslo 3, s. 413-417
92. **BINDER, CVACHOVEC, ČERNÝ, DULÍČEK, FEYEREISL, KVASNIČKA, MĚCHUROVÁ, PENKA, ROZTOČIL, SALAJ, SEIDLOVÁ, ŠEVČÍK, VALENTA**: *Diagnostika a léčba akutního*

peripartálního život ohrožujícího krvácení – doporučený postup (online),
Publikováno 13.10.2008. (cit. 2011-07-09). Dostupné z:
<http://www.csarim.cz/Text/metodicke-pokyny-a-stanoviska-csarim-1?MenuItemId=38>

93. **BINDER T., SALAJ P.**, Hematologické komplikace v porodnictví a gynekologii. In *Intenzivní péče v hematologii*, 1. vydání, Galén, Praha 2004, ISBN 80-7262-255-2. Kapitola 2.17., s. 312, 316, 317, 318, 321, 324, 325
94. **STOPKA T.**, *Selhání koagulace* (online). Publikováno 7.5.2007 (cit. 2011-10-23). Dostupné z:
http://patf.lf1.cuni.cz/stumat/selhani_koagulace_blok_letsemestru_ts.ppt
95. **BUREŠ J., HORÁČEK J. a kol.:** *Základy vnitřního lékařství*, 1. vydání, Galén, Praha 2003, ISBN 80-7262-208-0. Kapitola 8.8., Poruchy srážení krve, s. 438, 439, 441, 450-452
96. **MUELLER M. M., BOMKE B., SEIFRIED E.**, Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases, *Thrombosis Research*, 2002, ročník 107, s. 9-17. Převzato z: LEVI, ten CATE, LEVI ET AL., BICK ET AL.
97. **LEVI M., ten CATE H.**, Disseminated intravascular coagulation, *New England Journal of Medicine*, 1999, ročník 341, číslo 8, s. 586-592
98. **LEVI M., de JONGE E., van der POLL T., ten CATE H.**, Disseminated intravascular coagulation, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1999, ročník 82, s. 695-705
99. **BICK R. L., ARUN B., FRENKEL E. P.**, Disseminated intravascular coagulation. Clinical and pathophysiological mechanisms and manifestations, *Haemostasis*, 1999, ročník 29, číslo 2-3, s. 111-134
100. **SALAJ P.**, Diseminovaná intravaskulární koagulopatie. In *Intenzivní péče v hematologii*, 1. vydání, Galén, Praha 2004, ISBN 80-7262-255-2. Kapitola 2.6., s. 246, 247, 248, 249

101. **WADA H.**, Disseminated intravascular coagulation, *Clinica Chimica Acta*, 2004, ročník 344, číslo 1-2, s. 13-21. Převzato z: WADA ET AL., 1982, TAYLOR ET AL., WADA ET AL., 1991, THOMAS, WEIS, YANG, LOSCALZO, BERNARD ET AL.
102. **WADA H., NAGANO T., TOMEOKU M., KUTO M., KARITANI Y., DEGUCHI K., SHIRAKAWA S.**, Coagulant and fibrinolytic activities in the leukemic cell lysates, *Thrombosis Research*, 1982, ročník 30, číslo 4, s. 315-322
103. **TAYLOR F. B., HADDAD P. A., HACK E., CHANG A. C., PEER G. T., MORRISSEY J. H., LI A., ALLEN R. C., WADA H., KINASEWITZ G. T.**, Two-stage response to endotoxin infusion into normal human subjects: correlation of blood phagocyte luminiscence with clinical and laboratory markers of the inflammatory, hemostatic response, *Critical Care Medicine*, 2001, ročník 29, číslo 2, s. 326-334
104. **WADA H., TAMAKI S., TANIGAWA M., TAKAGI M., DEGUCHI A., MORI Y.**, Plasma levels of Il-1 β in disseminated intravascular coagulation, *Thrombosis and Haemostasis*, 1991, ročník 65, s. 364-368
105. **THOMAS J. A.**, Toll genes and responsiveness to bacterial endotoxin, *The New England Journal of Medicine*, 2000, ročník 342, s. 664-665. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200003023420917>
106. **WEIS S. J.**, Tissue destruction by neutrophils, *The New England Journal of Medicine*, 1989, ročník 320, s. 365-376
107. **YANG Y., LOSCALZO J.**, Regulation of tissue factor expression in human microvascular endothelial cells by nitric oxide, *Circulation*, 2000, ročník 101, s. 2144-2148. Dostupné z: <http://circ.ahajournals.org/content/101/18/2144.full.pdf+html>
108. **BERNARD G. R., VINCENT J. L., LATERRE P. F., LAROSA S. P., DHAINAUT J. F., LOPEZ-RODRIGUEZ A., STEINGRUB J. S., GARBER G. E., HELTEBRAND J. D., WESLEY ELY E., FISHER CH. J.**, Efficacy and safety of recombinant human protein C for severe sepsis, *The*

New England Journal of Medicine, 2001, ročník 8, číslo 344, s. 699-709.
Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200103083441001>

109. **ANDĚL M. a kol.:** *Vnitřní lékařství. Díl IIIb, Hematologie*, 1. vydání, Galén, Praha 2001, ISBN 80-7262-085-1. Kapitola: 6., Přehled chorob krevního systému, s. 185-187. Kapitola 4., Krevní přípravky a principy hemoterapie, s. 65-73. Kapitola 1.4.1., Úloha plazmatických koagulačních faktorů a jejich inhibitorů, s. 41
110. **JONG H. L., JAEWOO S.,** Diagnosis of non-overt disseminated intravascular coagulation made according to the International Society on Thrombosis and Hemostasis criteria with some modifications, *The Korean Journal of Hematology*, 2010, ročník 45, číslo 4, s. 260-263, ISSN 1738-7949
111. **LEVI M., TOH C. H., THACHIL J., WATSON H. G.,** Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation, *British Journal of Haematology*, 2009, ročník 145, číslo 1, s. 24-33. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x/pdf>.
Převzato z: NAKAMURA ET AL., BICK
112. **NAKAMURA Y., TOMURA S., TACHIBANA K., CHIDA Y., MARUMO F.,** Enhanced fibrinolytic activity during the course of hemodialysis, *Clinical Nephrology*, 1992, ročník 38, číslo 2, s. 90-96
113. **BICK R. L.,** Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 1996, ročník 22, číslo 1, s. 69-88
114. **MÁČA J., KULA R., CHÝLEK V.:** Ovlivnění hemostázy při terapii náhradními roztoky, *Vnitřní lékařství*, 2009, ročník 55, číslo 1, s. 27-36. Dostupné z: http://www.vnitrnilekarstvi.cz/pdf/vl_09_01_06.pdf. Převzato z: STEPHENS, MYTHEN, GAMSJÄGER ET AL., MORTIER, ONGENAE, BOLDT, SUTTNER, NG ET AL.
115. **STEPHENS R., MYTHEN M.,** Resuscitation fluids and hyperchloremic metabolic acidosis, *Trauma*, 2003, ročník 5, s. 141-147

116. **GAMSJÄGER T., GUSTORFF G., KOZEK-LANGENECKER S. A.,** The Effects of Hydroxyethyl Starches on Intracellular Calcium in Platelets, *Anesthesia and Analgesia*, 2002, ročník 95, číslo 4, s. 866-869. Dostupné z: <http://www.anesthesia-analgesia.org/content/95/4/866.full.pdf+html>
117. **MORTIER E., ONGENAE M.,** In vitro evaluation of the effect of profound haemodilution with hydroxyethyl starch 6 %, modified fluid gelatin 4 % and dextran 40 10% on coagulation profile measured by thrombelastography, *Anaesthesia*, 1997, ročník 52, s. 1061-1064
118. **BOLDT J., SUTTNER S.,** Plasma substitutes, *Minerva Anesthesiologica*, 2005, ročník 71, číslo 12, s. 741-758. Dostupné z: <http://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/vzJrHOrd0H4kir0mmFbG%252FfaHopF2vkZ10GeIHTfw0prAI6hiHGOfPmHU4NWaE9kNWLXGbxxb74xyGmSNf86daA%253D%253D/R02Y2005N12A0741.pdf>
119. **NG K. F., LAM C. C. K., CHAN L. C.,** In vivo effect of haemodilution with saline on coagulation: a randomized controlled trial, *British Journal of Anaesthesia*, 2002, ročník 88, číslo 4, s. 475-480. Dostupné z: <http://bj.a.oxfordjournals.org/content/88/4/475.full.pdf+html>
120. **TESAŘOVÁ E., FABIÁNOVÁ D., PEJCHALOVÁ A., KUBEŠOVÁ B.:** Hemoterapie a její bezpečnost, *Vnitřní lékařství*, 2005, ročník 51, číslo 7 a 8, s. 900-904. Dostupné z: http://www.prolekare.cz/pdf?ida=vl_05_08_20.pdf
121. **KUBISZ P. a kol.:** *Hematologie a Transfuziologie*, Grada, 2006, ISBN: 80-247-1779-4. Kapitola 11., Transfuziologie, s. 217-246
122. **BRACHTLOVÁ E.,** *Ošetrovatelská péče u nemocného s aplikací hemoterapie* (online). Publikováno 10.3.2006 (cit. 2011-10-14). Dostupné z: http://public.fnol.cz/www/urgent/seminare/20060309/Hemot_ospece.pdf
123. **CVACHOVEC K.,** Problematika tekutinové resuscitace – koloidy a krystaloidy, *Lékařské listy*, 2010, ročník 59, číslo 12, s. 5-8. Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/problematika-tekutinove-resuscitace-koloidy-a-krystaloidy-452593>

124. **ŠEVČÍK P., HUSA P.,** Šok, sepse, multiorgánové selhání. In *Intenzivní medicína*, 2. rozšířené vydání, Galén, 2003, ISBN 80-7262-203-X. Kapitola 8., s. 92-111
125. **PENKA M., BULIKOVÁ A., VÁŠOVÁ I., PENKA I.,** Hematologická problematika v intenzivní medicíně. In *Intenzivní medicína*, 2. rozšířené vydání, Galén, 2003, ISBN 80-7262-203-X. Kapitola 12., s. 181-183
126. **ŠKLUBALOVÁ Z.,** Infuze – přednáška z farmaceutické technologie, Hradec-Králové 2011
127. **DROBNÝ,** Koloidy v intenzivní medicíně, *Referátorový výběr z anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny - příloha*, 2002, ročník 49, číslo 1, s. 1-12, ISSN 1212-3048
128. **SLIPAC J.,** Hydroxyetylškrob je v perioperační péči v kardiochirurgii výhodnější než albumin, *Referátorový výběr: Anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicína*, 2009, ročník 56, číslo 3, s. 174-178, ISSN 1212-3048
129. **KASAL E.,** Šok. In *Základy anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a intenzivní péče pro lékařské fakulty*, Karolinum, Praha 2006, ISBN 80-246-0556-2. Kapitola 26., s. 140-145
130. **SONI N.,** Human Albumin Solutions and the Controversy of Crystalloids Versus Colloids. In *ABC of Transfusion*, 4. vydání, edited by Marcela Contreras, Londýn 2009, ISBN 978-1-4051-5646-2. Kapitola 9., s. 48-53
131. **MIMS/myDr,** Promit. Publikováno 2005 (cit. 2011-08-07). Dostupné z: <http://www.mydr.com.au/cmris/PDFs/CMI5418.pdf>
132. **CELEROVÁ J.,** Hemoterapie, *Zdravotnické noviny, příloha Lékařské listy*, 2003, číslo 3, ISSN 1214-7664. Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/hemoterapie-151121>
133. **STIBOR B.,** *Krevní transfúze a bezkrevní medicína* (online). Publikováno 23.11.2010 (cit. 2011-10-18). Dostupné z:

<http://www.akutne.cz/res/publikace/krevni-transfuze-a-bezkrevni-medicina-bstibor.pdf>

134. **HERYNKOVÁ R., KASAL E.**, Hemoterapie-léčba krevní transfúzí, transfúzní přípravky. In *Základy anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a intenzivní péče pro lékařské fakulty*, Karolinum, Praha 2006, ISBN 80-246-0556-2. Kapitola 24., s. 127-133
135. **VOJKŮVKOVÁ P.**, *Klinické využití autologních transfúzních přípravků*. Brno, 2010. 64 s. Bakalářská práce v oboru Zdravotní laborant na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity. Vedoucí bakalářské práce MUDr. Jaroslav Peprla
136. **BUREŠ J., HORÁČEK J. a kol.:** *Základy vnitřního lékařství*, 1. vydání, Galén, Praha 2003, ISBN 80-7262-208-0. Kapitola 8.9., Zásady podávání transfúzí ve vnitřním lékařství, s. 457-460. Kapitola 5.8. Šok, s. 175-177
137. **ADAM Z., VORLÍČEK J. a kol.:** *Hematologie pro praktické lékaře*, 1. vydání, Galén, Praha 2007, ISBN 978-80-7262-453-9. Kapitola 33., Transfúze a jejich indikace, s. 283-289
138. **CETKOVSKÝ P.**, Transfúzní přípravky a krevní deriváty, pravidla transfúzní politiky. In *Intenzivní péče v hematologii*, 1. vydání, Galén, Praha 2004, ISBN 80-7262-255-2. Kapitola 1.9.2., s. 169, 170, 172, 174, 176, 178, 179
139. **HADIAN M., PINSKY M. R.**, Funkční monitorování hemodynamiky, *Current Opinion in Critical Care*, 2007, ročník 1, číslo 3, s. 66-71, ISSN 1802-3819. Převzato z: PATRICK ET AL., KUMAR ET AL., MAGDER ET AL., BOULAIN ET AL.
140. **PATRICK D. A., BENSARD D. D., JANIK J. S., KARRER F. M.**, Is hypotension a reliable indicator of blood loss from traumatic injury in children? *The American Journal of Surgery*, 2002, ročník 184, číslo 6, s. 555-559

141. **KUMAR A., ANEL R., BUNNELL E., HABET K., ZANOTTI S., MARSHALL S., NEUMANN A., ALI A., CHEANG M., KAVINSKY C., PARRILLO J. E.**, Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects, *Critical Care Medicine*, 2004, ročník 32, číslo 3, s. 691-699
142. **MAGDER S. A., GEORGIADIS G., CHEONG T.**, Respiratory variations in right atrial pressure predict the response to fluid challenge, *Journal of critical care*, 1992, ročník 7, číslo 2, s. 76-85
143. **BOULAIN T., ACHARD J. M., TEBOUL J. L., RICHARD CH., PERROTIN D., GINIES G.**, Changes in blood pressure induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients, *Chest*, 2002, ročník 121, ČÍSLO 4, s. 1245-1252. Dostupné z: <http://chestjournal.chestpubs.org/content/121/4/1245.full.pdf+html>
144. **MATĚJOVIČ M.**, Hypotenze, šok. In *Intenzivní péče v hematologii*, 1. vydání, Galén, Praha 2004a, ISBN 80-7262-255-2. Kapitola 1.2.1., s. 39-42
145. **MATĚJOVIČ M.**, Hemoragický šok. In *Intenzivní péče v hematologii*, 1. vydání, Galén, Praha 2004b, ISBN 80-7262-255-2. Kapitola 1.2.5., s. 54-57
146. **KLENER P. a kol.:** *Vnitřní lékařství*, 2. doplněné vydání, Galén, Praha 2001, ISBN 80-7262-101-7. Kapitola 8.4., Šok, s. 101-103
147. **NOVOTNÝ J.**, Patofyziologie hemostázy, In *Hematologie 1, Neonkologická hematologie*, Grada, Praha 2001, s. 201, ISBN 80-247-0023-9. Kapitola 7, s. 127-143
148. **LAFFAN M.A., MANNING R.A.**, Investigation of haemostasis, In *Practical Haematology*, 9. vydání, edited by S.M. Lewis, B.J. Bain, I. Bates, 2001, ISBN 0 443 063 77X. Kapitola 16., s. 339-346
149. **ŠTEFÁNEK J.**, *Diseminovaná intravaskulární koagulopatie – DIC* (online). (cit. 2012-03-26). Dostupné z:

<http://www.stefajir.cz/index.php?q=diseminovana-intravaskularni-koagulopatie-dic>

150. **SVOBODA P., KANTOROVÁ I., SCHEER P., TRENKLER Š.,** *Kyselina tranexámová u 20 000 krvácejících pacientů po úrazech (studie CRASH-2) z pohledu center v ČR a na Slovensku* (online). Publikováno 7.10.2011 (cit. 2012-03-26). Dostupné z: <http://www.bloodless.wz.cz/cz/12.svoboda-p.pdf>