

Preporuke za zbrinjavanje masivnog krvarenja i koagulopatije kod politraumatiziranog bolesnika u hitnoj medicinskoj službi

Recommendations in the Management of Trauma-induced Massive Bleeding and Coagulopathy in Emergency Medicine

Adis Keranović¹, Višnja Neseć Adam^{2,3,4*}, Tina Tomić Mahečić⁵, Iva Miloš⁶, Sonja Krofak^{2,3,4},
Nikolina Schatzl^{2,3,4}, Boris Zdilar⁷

¹KBC Zagreb, Objedinjeni hitni bolnički prijam, Zagreb, Hrvatska

²Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska

³Klinička bolnica „Sveti Duh“, Objedinjeni hitni bolnički prijam, Zagreb, Hrvatska

⁴Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Osijek, Hrvatska

⁵KBC Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska

⁶Zavod za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije, Krapina, Hrvatska

⁷Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za kirurgiju, Zagreb, Hrvatska

Sažetak. Zbrinjavanje politraumatiziranog bolesnika s masivnim krvarenjem predstavlja velik izazov za zdravstvene sustave u cijelome svijetu. Traumatska krvarenja i koagulopatije vodeći su uzroci smrtnosti kod politraumatiziranih bolesnika. Postoje aktivne rasprave o pravilnom pristupu zbrinjavanju politraumatiziranog bolesnika s masivnim krvarenjem, kao i zbrinjavanju poslijetraumatskog krvarenja i koagulopatije. Pravovremeno zbrinjavanje masivnog krvarenja te rano dijagnosticiranje komplikacija poboljšava prognozu i ishod politraumatiziranih bolesnika. Ove smjernice imaju za cilj prikazati postupnik za zbrinjavanje masivnog krvarenja i koagulopatije kod politraumatiziranih bolesnika te pružiti preporuke svima uključenima u njihovo zbrinjavanje u hitnoj službi. Smjernice su osmišljene s namjerom promicanja primjene standardiziranih postupaka zbrinjavanja politraumatiziranih bolesnika u Republici Hrvatskoj.

Cljučne riječi: krvarenje; politrauma; smjernice

Abstract. Management of severe trauma with massive bleeding is a big challenge for healthcare systems around the world. Post-traumatic bleeding and coagulopathy remain leading causes of death in trauma patients. There are debates about proper management of severe trauma with massive bleeding, but also post-traumatic bleeding and coagulopathy. Immediate detection and management of massive bleeding and traumatic coagulopathy lowers the risk of complications and improves outcomes of severely injured patients. The aim of these guidelines is to show how to manage massive bleeding and coagulopathy in severe trauma and to give recommendations for health workers who care for severely injured patients in the emergency medicine. The aim of these guidelines is to apply standardized procedures for treating polytraumatized patients in the Republic of Croatia.

Keywords: guideline; hemorrhage; multiple trauma

***Dopisni autor:**

Prof. prim. dr. sc. Višnja Neseć Adam,
dr. med.

Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Ulica Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Hrvatska

E-mail: visnja.neseck@hotmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Politraumatizirani bolesnik predstavlja značajan izazov za liječnike na globalnoj razini. Prema podacima iz literature, politrauma čini oko 8 % od ukupnog broja smrtnih slučajeva godišnje¹.

Kod bolesnika u dobi od 10. do 24. godine ozljede povezane s prometom i nasiljem glavni su uzrok invaliditeta, a u dobnoj skupini od 25. do 49. godine prometne ozljede zauzimaju vodeće mjesto². Nažalost, većina osoba nakon teških trauma umire na mjestu nesreće, dok krvarenje i koagulopatija povezani s traumom, ako nisu na vrijeme prepoznati i zbrinuti, ostaju vodeći uzrok multioranskog zatajenja i smrti³. U trećine bolesnika koji su doživjeli tešku traumu, pravovremenom dijagnostikom i hitnim zbrinjavanjem mogu se smanjiti komplikacije³⁻⁵ i poboljšati ishod.

Cilj ovih smjernica je pružiti preporuke za zbrinjavanje politraumatiziranih bolesnika, koje obuhvaćaju početne postupke, dijagnostiku i liječenje. Namijenjene su prvenstveno svim liječnicima hitne medicinske službe, kako u izvanbolničkim tako i u bolničkim uvjetima, koji prvi dolaze u kontakt s politraumatiziranim bolesnicima. Za navedene je bolesnike od vitalnog značaja pravovremeno i neodgodivo započeti zbrinjavanje.

METODE

Inicijativa za izradu smjernica na razini hitne medicinske službe nastala je iz potrebe za standardizacijom pristupa politraumatiziranom bolesniku i provođenjem ujednačenog modela zbrinjavanja. Temelj za izradu ovih smjernica su Europske smjernice za zbrinjavanje masivnog krvarenja i koagulopatije u politraumi iz 2023. godine⁶ koje su nastale kao rezultat suradnje skupine stručnjaka iz područja hitne medicine, kirurgije, anesteziologije, hematologije i intenzivne medicine, uključujući predstavnike šest europskih stručnih društava. U procesu izrade europskih smjernica korištene su internetske konferencije, formulari i upitnici, pretraživanja literature, konzultacije metodičara te temeljito pregledavanje relevantnih članaka s punim tekstom. Preporuke su formilirane i ocijenjene prema skorom GRADE, čime je osigurana visoka kvaliteta smjernica temeljena na najnovijim dostupnim znanjima i stručnom

konsenzusu. Hrvatsko društvo za hitnu medicinu na svojoj je sjednici upravnog odbora jednoglasno prihvatilo europske smjernice, no nametnula se potreba da se one dijelom prilagode uvjetima rada u Republici Hrvatskoj.

Zbog navedenog je Hrvatsko društvo za hitnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora na godišnjoj skupštini održanoj 2023. god. imenovalo radnu skupinu za izradu smjernica. Tijekom izrade smjernica podršku je dala Hrvatska udruga za edukaciju i promicanje zbrinjavanja perioperacij-

Broj politraumatiziranih bolesnika i njihova smrtnost u razvijenom je svijetu u stalnom porastu te su prometne nesreće jedan od vodećih uzroka smrtnosti. Pristup politraumatiziranom bolesniku s masivnim krvarenjem predstavlja velik izazov u cijelome svijetu. Upravo je krvarenje u traumi, kao i koagulopatija, jedan od vodećih uzroka smrtnosti kod politraumatiziranih bolesnika.

skih krvarenja i poremećaja zgrušavanja. Radna skupina pripremila je preporuke koje se temelje na europskim smjericama uvažavajući i uzimajući u obzir zakonske odredbe i specifičnosti zbrinjavanja politraumatiziranih bolesnika na nacionalnoj razini. Izrada ovih smjernica nije financijski potpomognuta.

PREPORUKE

KONTROLA KRVARENJA

Preporuka 1: Preporučuje se da bolesnike s jasnim ili sumnjivim izvorom krvarenja te one koji pokazuju znakove hemoragijskog šoka, izvanbolnička hitna medicinska služba neodgodivo započne zbrinjavati kako bi se uspostavila primjerena kontrola krvarenja.

Objašnjenje: Bolesnik zatečen s razvijenim znakovima i simptomima hemoragijskog šoka izgubi gotovo polovicu volumena krvi te ako se krvarenje ne zaustavi, smrtni je ishod neizbježan⁷. Nedavne studije pokazale su da se 34,5 % smrti nastalih zbog hemoragijskog šoka moglo spriječiti pravovremenim zaustavljanjem krvarenja⁸. Važno je naglasiti da se početna resuscitacija teško ozlijeđenog bolesnika mora odvijati istodobno s prepoznavanjem i procjenom ozljeda koje izravno

ugrožavaju život⁹. Potrebno je što ranije uspostaviti venski put postavljanjem najmanje dviju širokih intravenskih kanila veličine 16 gaugea ili šire, ako je moguće u kubitalnoj regiji. U slučaju da je postavljanje perifernog venskog puta otežano, preporučuje se intraosealni pristup ili centralni venski kateter nakon dolaska u bolnicu¹⁰.

Preporuka 2: Preporučuje se procjena ozbiljnosti traumatskog krvarenja prema kliničkom stanju bolesnika, anatomskim ozljedama, mehanizmu ozljede i odgovoru na početno zbrinjavanje.

Preporuka 2b: Preporučuje se korištenje indeksa šoka (engl. *shock indeks; SI*) i/ili tlaka pulsa za procjenu stupnja hemoragijskog šoka i potrebe za transfuzijom.

Objašnjenje: Dosadašnja mnemotehnika ABCDE kod pregleda ozlijeđenih bolesnika promijenjena je u cABCDE kako bi se primarno zbrinula životno ugrožavajuća krvarenja koja zahtijevaju hitnu intervenciju i započinjanje protokola masivne transfuzije. Klasifikacija hipovolemijskog šoka kod ozlijeđenih bolesnika uzima u obzir fiziološki suvišak baza u krvi, prema kojem se može odrediti koliki je gubitak krvi i kolika je potreba za nadoknadom, iako ta metoda ima svoja ograničenja (Tablica 1)^{10,11}.

Unatoč postojanju brojnih ljestvica i modela koj se koriste za predviđanje ishoda kod bolesnika s traumatskim krvarenjem, nijedan nije u široj kliničkoj upotrebi zbog nedostatnih dokaza o njihovoj učinkovitosti¹². Neki od njih koriste se za predviđanje razvoja koagulopatije, a neki za pro-

cjenu rizika masivne transfuzije. Anamnestički podatak o mehanizmu ozljede pokazao se korisnim pokazateljem rizika krvarenja. Kod pada s visine, visina od šest metara identificirana je kao razina kod koje možemo očekivati opsežne ozljede i masivno krvarenje¹³. Kod bolesnika zarobljenih na mjestu nesreće očekujemo ozljede praćene velikim gubitkom krvi koje zahtijevaju brzu nadoknadu transfuzijskim pripravcima¹⁴. U značajne mehanizme ozljede ubrajamo i deceleracije visoke energije, kao i ozljede oružjem visoke i niske energije.

Indeks šoka omjer je srčane frekvencije i sistoličkog krvnog tlaka. U retrospektivnim istraživanjima, kod ozlijeđenih bolesnika primijećena je povezanost između indeksa šoka većeg od 0,9 i povećane potrebe za masivnom transfuzijom (25 %), radiološkom intervencijom (6,2 %) te operacijskim zahvatom (14,7 %)¹⁵.

Nakon što se uzmu u obzir čimbenici kao što su dob i spol bolesnika, ozbiljnost ozljede i Glasgowska ljestvica kome (engl. *Glasgow coma score; GCS*), SI je neovisni prediktor smrtnosti i potrebe za transfuzijom krvi¹⁶. U retrospektivnim istraživanjima pokazalo se da je SI jednak ili veći od 1 bolji pokazatelj od ABC ljestvice za predviđanje potrebe za masivnom transfuzijom⁷.

Retrospektivne studije također pokazuju kako uski tlak pulsa (< 40 / < 30 mmHg) može biti pokazatelj drugog stupnja krvarenja i da je povezan s potrebom za transfuzijskim liječenjem, resuscitacijskom torakotomijom i hitnim operacijskim zahvatima¹⁷⁻¹⁹.

Tablica 1. Znakovi i simptomi hemoragijskog šoka po stupnjevima

Pokazatelj	Stupanj I	Stupanj II (blagi)	Stupanj III (srednji)	Stupanj IV (teški)
Približan gubitak krvi	< 15 %	15 – 30 %	31 – 40 %	> 40 %
Puls	↔	↔/↑	↑	↑/↑↑
Krvni tlak	↔	↔	↔/↓	↓
Pulsni tlak	↔	↓	↓	↓
Frekvencija disanja	↔	↔	↔/↑	↑
Diureza	↔	↔	↓	↓↓
GCS	↔	↔	↓	↓
Manjak baza	0 do - 2 mEq/L	- 2 do - 6 mEq/L	- 6 do - 10 mEq/L	10 mEq/L ili manje
Potreba nadoknade krvnih pripravka	Praćenje	Moguće	Da	Protok masivne transfuzije

GCS – Glasgowska ljestvica kome (Preuzeto iz referencija 10 i 11).

Preporuka 3: Preporučuje se koristiti izravan pritisak na otvorene rane kako bi se smanjilo i/ili zaustavilo životno ugrožavajuće krvarenje. U izvanbolničkim uvjetima preporučuje se koristiti povjesku kako bi se zaustavila životno ugrožavajuće krvarenje otvorenih rana ekstremiteta.

Objašnjenje: Većina životno ugrožavajućih krvarenja iz otvorenih rana ekstremiteta može biti zaustavljena lokalnom kompresijom. Kompresivni zavoj kombiniran s lokalnim hemostaticima pomaže u kontroli krvarenja u izvanbolničkim uvjetima²⁰. Kod opsežnih ozljeda (penetrirajućih ili tupih), traumatskih amputacija, a ponekad i kod lokalnih ozljeda ekstremiteta, potrebno je primijeniti povjesku kako bi se u potpunosti zaustavilo krvarenje²⁰⁻²³. Nekoliko je opservacijskih studija pokazalo kako primjena povjeski u izvanbolničkoj hitnoj službi smanjuje smrtnost, međutim nema randomiziranih kliničkih studija o navedenom^{24,25}. Nakon postavljanja povjeske, ona se ne smije skidati do konačnog kirurškog zbrinjavanja krvarenja, no vrijeme njezine primjene potrebno je skratiti koliko god je to moguće²⁰. Time se izbjegavaju potencijalne komplikacije poput paralize ili ishemije ekstremiteta, iako su rijetko opisane u literaturi²⁵⁻²⁷.

Preporuka 4: Preporučuje se rana primjena traneksamske kiseline (engl. *tranexamsic acid*; TXA) kod ozlijeđenog bolesnika, ako je moguće na mjestu događaja ili u transportu prema bolnici.

Preporuka 4a: Ako primjena izvan bolnice nije moguća, TXA treba primijeniti odmah nakon dolaska u bolnicu ili unutar tri sata nakon ozljede, u početnoj dozi od 1 g u infuziji tijekom 10 minuta, nakon čega slijedi infuzija od 1 g tijekom osam sati. Za primjenu TXA nije potrebno čekati na laboratorijske ili viskoelastične koagulacijske nalaze.

Objašnjenje: TXA je jedan od osnovnih lijekova u zbrinjavanju ozlijeđenih bolesnika s rizikom od krvarenja²⁸. Nakon objave studije CRASH-2, koja je pokazala smanjenje ukupne smrtnosti za 1,5 % i smanjenje broja smrtnih slučajeva zbog krvarenja za jednu trećinu, provedena su dodatna istraživanja o primjeni različitih doza TXA, primjeni TXA kod traumatske ozljede mozga te primjeni u izvanbolničkim uvjetima²⁹⁻³². Najveća studija koja uključuje bolesnike s traumatskom ozljedom

mozga, CRASH-3 (n = 12,737), usporedila je bolesnike koji su primili 1 g TXA intravenski u bolusu, nakon čega je slijedila infuzija od 1 g tijekom osam sati i bolesnike koji su primili placebo. Kod bolesnika koji su primili terapiju TXA unutar tri sata od ozljede (n = 9202), rizik od smrti povezan s ozljedom glave bio je 18,5 % u odnosu na 19,8 % u placebo skupini. Bolesnici s lakšim ozljedama glave imali su veću korist od primjene TXA zbog manjeg osnovnog volumena izgubljene krvi³³.

U randomiziranoj kontroliranoj studiji koja uključuje bolesnike s teškim ozljedama (n = 927), uspoređena je izvanbolnička primjena TXA (1 g u 100 ml fiziološke otopine tijekom 10 minuta) s placebo unutar prva dva sata od ozljede³⁰. Smrtnost unutar 30 dana bila je 9,9 % u bolesnika koji su primili placebo, u odnosu na 8,1 % u bolesnika koji su primili TXA³⁰. Naknadna primjena TXA u bolnici provodila se na tri načina: bez dodatnog TXA, TXA primijenjen kao infuzija od 1 g te jednokratna primjena TXA od 1 g praćena infuzijom od 1 g, s razlikom u mortalitetu od 9,3 %, 7,8 %, odnosno 7,3 % unutar 30 dana³⁰. Bolesnici kojima je primijenjen TXA unutar jednog sata od ozljede te im je SI bio manji od 0,9, imali su 65 % manju vjerojatnost smrtnog ishoda nakon 30 dana, kao i manju učestalost višestrukog organskog zatajenja i potrebe za transfuzijskim liječenjem unutar 24 sata, u usporedbi s onim bolesnicima koji su primili TXA nakon perioda dužeg od sat vremena od ozljede³⁴.

Preporuka 5: Kod sumnje na prijelom zdjelice preporučuje se primjena zdjeličnog pojasa tijekom izvanbolničkog zbrinjavanja kako bi se smanjilo krvarenje.

Objašnjenje: Upotreba zdjeličnog pojasa kod bolesnika s prijelomom zdjelice smanjuje rizik od gubitka krvi, poboljšava stabilnost sprječavajući daljnje oštećenje okolnih struktura, a time smanjuje i rizik od nastanka neurovaskularnih komplikacija³⁵.

Preporuka 6: Preporučuje se hitan transport ozlijeđenih osoba u odgovarajuću ustanovu kako bi se smanjilo vrijeme od nastanka ozljede do krajnjeg zbrinjavanja. Preporučuje se pravovremena najava dolaska ozlijeđenih osoba u ciljanu ustanovu.

Preporuka 6a: Ozlijeđene bolesnike sa sumnjom na ozljedu glave potrebno je što prije transportirati u ustanovu koja ima neurokiruršku djelatnost (stručno mišljenje).

Objašnjenje: Odgovarajuća raspodjela ozlijeđenih bolesnika i transport u ustanove s mogućnostima za njihovo zbrinjavanje uz usklađenu međusobnu komunikaciju i suradnju značajno utječu na pozitivan ishod liječenja. Učinkovitost takvog načina rada prikazana je u metaanalizi koja je obuhvatila 52 studije s ukupno 1 106 431 ozlijeđenim bolesnikom³⁶. U navedenom istraživanju utvrđena je manja smrtnost i bolje preživljavanje ako su bolesnici transportirani u specijalizirane ustanove s razvijenim protokolima za zbrinjavanje traume koji uz to sustavno kritički procjenjuju svoj rad s ciljem poboljšanja kvalitete skrbi.

Ozlijeđene bolesnike potrebno je što prije transportirati u ustanovu koja može pružiti odgovarajuću skrb, uzimajući u obzir opće stanje bolesnika, karakteristike ozljeda te dostupne dijagnostičke i specijalističke mogućnosti ustanove. Studija autora Franka J. Voskensa i sur. analizirala je kvalitetu izvanbolničke trijaže u prepoznavanju teško ozlijeđenih odraslih bolesnika³⁷. Prema istraživanju koje je obuhvatilo 4950 bolesnika s traumom, više od 20 % teško ozlijeđenih bolesnika prevezeno je u neodgovarajuću ustanovu. Naime, propusti u trijaži teško ozlijeđenih bolesnika izravno su utjecali na mortalitet i morbiditet koji su mogli biti spriječeni³⁷.

Učinkovita komunikacija između izvanbolničke i bolničke hitne medicinske službe ključna je za optimiziranje zbrinjavanja i ishoda politraumatiziranih bolesnika. U radu Fetha i sur. istraživale su se metode kako poboljšati komunikaciju i suradnju između izvanbolničke i bolničke hitne medicinske službe te autori ističu važnost stalnog unaprjeđenja komunikacije i suradnje, pri čemu je prethodna najava dolaska bolesnika u bolnicu ključni korak³⁸.

Vrijeme između ozljede i njezina zbrinjavanja potrebno je skratiti što je više moguće, kako u izvanbolničkoj hitnoj službi tako i tijekom boravka na hitnim prijamima.

Retrospektivna studija koja je obuhvatila 2 018 141 bolesnika pokazala je povezanost du-

ljeg ukupnog vremena provedenog na mjestu nesreće s povećanim mortalitetom u slučaju tupih i penetrantnih ozljeda³⁹. Utvrđeno je kako u slučaju penetrantnih ozljeda smrtnost raste za 2 % sa svakom dodatnom minutom koja je potrebna izvanbolničkoj hitnoj medicinskoj službi da stigne do mjesta nesreće te za 1 % sa svakom dodatnom minutom provedenom na mjestu nesreće⁴⁰.

Preporuka 7: Preporučuje se odmah započeti s postupcima sprječavanja koagulopatije te nastaviti nakon dolaska u hitni prijam.

Objašnjenje: Iako su opisani različiti patofiziološki mehanizmi koji dovode do koagulopatije kod ozlijeđenih bolesnika, uključujući ranu nisku koncentraciju fibrinogena i hiperfibrinolizu⁴¹, izuzetno je važno brzo odrediti vrstu i stupanj koagulopatije kako bi se identificirao najvjerojatniji uzrok te primjenila specifična i ciljana terapija. Rana i ciljana terapija smanjuje razvoj i pogoršanje koagulopatije, što može smanjiti potrebu za primjenom krvi i krvnih derivata, smanjiti poslijetraumatsko multiorgansko zatajenje i vrijeme hospitalizacije te poboljšati preživljavanje^{42, 43}.

Preporuka 8: Kod bolesnika s životno ugrožavajućim krvarenjem preporučuje se endovaskularna balon-okluzija aorte (engl. *Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta*; REBOA) do konačnog zbrinjavanja bolesnika kako bi se spriječio kardiocirkulacijski kolaps.

Preporuka 8: Ako se krvarenje ne može zaustaviti unatoč svim poduzetim mjerama, kod bolesnika s koagulopatijom i/ili ozljedama abdomena, vaskularnih struktura ili gušterače preporučuje se eksplorativna laparotomija i kirurgija kontrole štete (engl. *Damage control surgery*; DCS), koja za cilj ima hemodinamsku stabilizaciju bolesnika.

Objašnjenje: Teško ozlijeđeni bolesnici s kontinuiranim krvarenjem, kao i bolesnici u teškom hemoragijskom šoku imaju ograničene izgleda za preživljavanje. Bez ranog zbrinjavanja krvarenja i odgovarajuće stabilizacije ovi bolesnici iscrpljuju svoje kompenzacijske mehanizme, što rezultira teškom acidozom, hipotermijom i koagulopatijom – tzv. "smrtonosni trijas". U određenih bolesnika, kako bi se spriječio kardiovaskularni kolaps, moguća je upotreba REBOA-e do konačnog zbrinjavanja krvarenja kao mjere privremene kontro-

le^{44,45}. Prema dostupnim podacima iz literature moguće je kratkotrajno poboljšati hemodinamsku stabilnost bolesnika upotrebom REBOA-e, iako je poboljšanje preživljavanja upitno s obzirom na moguće komplikacije⁴⁶⁻⁵⁰.

Bolesnici koji su podvrgnuti hitnom kirurškom zahvatu, imali su bolji ishod u usporedbi s inicijalno predviđenim ishodom na temelju ljestvice traume i ljestvice težine ozljede (engl. *The Trauma Score and Injury Severity Score*; TRISS)⁵¹.

Johnson i sur. proveli su studiju koja je uključivala 16 113 ozlijeđenih bolesnika zbrinutih u bolnici, od kojih je njih 628 preživjelo zahvaljujući hitnom kirurškom zbrinjavanju⁵². Bolesnici koji su trebali hitno kirurško zbrinjavanje, imali su penetrantne ozljede trupa, značajne fizičke ozljede poput amputacije ili hemodinamsku nestabilnost, odnosno znakove šoka sa sistoličkim tlakom manjim od 90 mmHg⁵².

Roberts i sur. istraživali su indikacije za izvođenje eksplorativne laparotomije i primjenu koncepta u literaturi poznatog kao kirurgija kontrole štete (engl. *damage control surgery*; DCS) te su zaključili kako eksplorativna laparotomija ima smisla samo ako se ne može izvesti konačni kirurški zahvat⁵³.

RESUSCITACIJA

Preporuka 9: U početnoj fazi nakon ozljede preporučuje se ograničena nadoknada volumena s ciljnim sistoličkim tlakom 80 – 90 mmHg (srednji arterijski tlak 50 – 60 mmHg) ako bolesnik nema kliničkih znakova ozljede mozga. Kod bolesnika s teškom ozljedom mozga (GCS ≤ 8) preporučuje se održavanje srednjeg arterijskog tlaka ≥ 80 mmHg.

Objašnjenje: Početno zbrinjavanje hipotenzije ozlijeđenih bolesnika zasniva se na ograničenoj nadoknadi volumena i permisivnoj hipotenziji, što je potvrđeno u nekoliko metaanaliza retrospektivnih studija⁵⁴. Brojna istraživanja pokazala su smanjenje smrtnosti u usporedbi s tradicionalnom liberalnom primjenom volumena^{55,56}. Određene retrospektivne studije pokazale su kako liberalni pristup nadoknadi volumena, često započet u izvanbolničkoj hitnoj medicinskoj službi, ne samo što povećava smrtnost nego također rezultira češćom potrebom za laparotomijom, razvojem koagulopatije, multiorganskim zatajenjem, nozokomijalnim infekcijama, potrebom za

transfuzijskim liječenjem, produženim boravkom u jedinici intenzivne medicine te duljim oporavkom u bolnici⁵⁷. Važno je naglasiti da je koncept permisivne hipotenzije i ograničene nadoknade volumena kontraindiciran u bolesnika s traumatskom ozljedom mozga i spinalnim ozljedama, zato što je kod navedenih bolesnika potreban odgovarajući perfuzijski tlak kako bi se osigurala oksigenacija oštećenog tkiva središnjeg živčanog sustava. Kako bi se postigla ravnoteža između nadoknade volumena i primjene vazopresora za postizanje odgovarajućeg perfuzijskog tlaka, brza kontrola krvarenja od posebne je važnosti.

Preporuka 10: Preporučuje se nadoknada volumena koristeći balansirane kristaloidne otopine kod hipotenzivnih traumatiziranih bolesnika s krvarenjem. U bolesnika s teškom traumom glave preporučuje se izbjegavati hipotoničnu otopinu, kao što je Ringerov laktat. Preporučuje se ograničena upotreba koloida zbog njihovih neželjenih učinaka na hemostazu.

Objašnjenje: Dok je primjena kristaloida široko prihvaćena kao dio početne nadoknade volumena kod ozlijeđenih bolesnika s krvarenjem, vrsta kristaloida predmet je rasprave. U mnogim studijama kao prvi izbor korišten je 0,9-postotni natrijev klorid. Međutim, iz literaturnih podataka proizlazi zabrinutost kako primjena fiziološke otopine kao glavnog izbora otopine može dovesti do neželjenih učinaka, kao što su hiperkloremična acidoza ili povećana učestalost oštećenja funkcije bubrega, što utječe na preživljavanje. Fiziološka otopina ne bi se smjela koristiti ni kod teške acidoze, posebice kada je povezana s hiperkloremijom. Naime, balansirane otopine elektrolita sadrže koncentracije klorida koje su fiziološke ili gotovo fiziološke, stoga bi ih trebalo smatrati povoljnijima⁵⁸.

Iako su potrebna dodatna istraživanja kako bi se utvrdilo koja je kristaloidna otopina najučinkovitija, preporučuje se upotreba balansirane elektrolitne otopine kao početne kristaloidne otopine.

Potrebno je izbjegavati hipotonične otopine, poput Ringerova laktata ili hipotonične otopine albumina, kod bolesnika s traumatskom ozljedom mozga kako bi se smanjilo prodiranje tekućine u oštećeno moždano tkivo⁵⁹⁻⁶¹.

Koloidne otopine hidroksietil-škroba i želatine mogu poremetiti procese koagulacije smanjenjem polimerizacije fibrinogena te ometanjem normalne funkcije trombocita smanjujući njihovu sposobnost adhezije, stoga ih je potrebno primjenjivati restriktivno, kritički i s oprezom.

Preporuka 11: U ovom trenutku ne postoji preporuka vezana za primjenu krvnih pripravaka u izvanbolničkim uvjetima jer nema jasnih dokaza o njihovoj koristi.

Objašnjenje: Tehnički gledano, primjena krvnih pripravaka u izvanbolničkim je uvjetima moguća. Međutim, moraju se uzeti u obzir logističke poteškoće, kao i financijske mogućnosti zdravstvenog sustava prilikom razmatranja ovakve odluke. Trenutno postoje dvije velike studije koje istražuju učinkovitost primjene krvnih pripravaka u izvanbolničkim uvjetima, ali njihovi su rezultati oprečni^{62, 63}. Metaanaliza ovih dvaju radova pokazala je smanjenu smrtnost unutar 24 sata u bolesnika kod kojih je primijenjena krvna plazma, međutim smrtnost unutar jednog mjeseca ostala je nepromijenjena⁶⁴. Subanalize su pokazale kako je primjena krvne plazme korisnija za bolesnike s poremećajem koagulacije koji su pretrpjeli tupu ozljedu ili imaju kompjutoriziranom tomografijom (CT) potvrđene ozljede mozga, odnosno dovedeni su u odgovarajuću ustanovu za manje od 20 minuta^{65, 66}.

Stručno je mišljenje kako trenutno nema dostatnih medicinskih dokaza o koristi primjene koncentrata eritrocita u izvanbolničkim uvjetima⁶⁷⁻⁷⁰.

Preporuka 12: Ako se uz ograničenu nadoknadu volumena ne postigne ciljani krvni tlak, preporučuje se primijeniti noradrenalin. U slučaju disfunkcije miokarda, preporučuje se primjena dobutamina.

Objašnjenje: Sustavni pregled literature objavljen 2017. godine, a vezan uz primjenu vazopresora kod ozlijeđenih bolesnika nije jasno pokazao jesu li vazopresori korisni u bolesnika s teškom hipotenzijom⁷¹. Sistolički tlak od 80 do 90 mmHg kod većine bolesnika ne predstavlja životno ugrožavajuću hipotenziju te se kod navedenih vrijednosti tlaka ne savjetuje upotreba vazopresora jer povećanje vazokonstrukcije može dodatno smanjiti perfuziju organa. U ranoj fazi zbrinjavanja ozlijeđenog bolesnika, dokazi podržavaju pristup s ograničenom nadoknadom volumena i permisivnom hipotenzijom dok se krvarenje ne zaustavi. Ako se takvim pristupom može postići ciljani sistolički krvni tlak 80 – 90 mmHg, izostavlja se upotreba vazopresora. Međutim, ako se ovim mjerama ne uspije postići ciljani krvni tlak i ako nastane teška hemoragijska hipotenzija sa sistoličkim krvnim tlakom < 80 mmHg, preporučuje se primjena noradrenalina za održavanje života i perfuzije tkiva⁷².

Preporuka 13: Preporučuje se primjena mjera za smanjenje gubitka topline i zagrijavanje pothlađenih bolesnika kako bi se postigla i održala normotermija.

Objašnjenje: Hipotermija kod traumatiziranih bolesnika dovodi do povećanog gubitka krvi i potrebe za transfuzijom te povećava morbiditet i mortalitet^{73, 74}. Učinci hipotermije uključuju poremećaj funkcije trombocita i čimbenika koagulacije (pad temperature od 1 °C povezan je s padom funkcije čimbenika koagulacije od 10 %), inhibiciju enzima i fibrinolizu. Hipotermija kod teško ozlijeđenih bolesnika s temperaturom tijela < 35 °C često je povezana s acidozom, hipotenzijom i koagulopatijom i jedan je od ključnih čimbenika za razvoj tzv. traumom-inducirane koagulopatije⁷⁵.

Kako bi se smanjio rizik od hipotermije i posljedične koagulopatije, treba skinuti mokru odjeću s bolesnika, izbjegavati dodatni gubitak topline i povećati temperaturu okoliša. Može se koristiti i egzogeno zagrijavanje zrakom i toplom tekućinom. Budući da koagulopatija kod traume povećava smrtnost, potrebno je postići normotermiju sa središnjom temperaturom između 36 i 37 °C.

DIJAGNOSTIKA

Preporuka 14: Preporučuje se primjena ultrazvuka u izvanbolničkoj hitnoj službi za dijagnosticiranje hematotoraksa, pneumotoraksa, perikardijalnog izljeva i/ili slobodne tekućine u abdomenu kod bolesnika s ozljedama prsnog koša i trbuha. Primjena ultrazvuka ne smije odgađati transport bolesnika.

Objašnjenje: Prema sustavnom pregledu tri retrospektivne i šest prospektivnih opservacijskih studija koje uključuju 2889 bolesnika, ultrazvuk korišten u izvanbolničkim uvjetima pokazao je visoku specifičnost i osjetljivost u dijagnosticiranju pneumotoraksa, slobodne intraabdominalne tekućine i hemato-peritoneuma⁷⁶.

Preporuka 15: Bolesnike kod kojih nije jasan izvor krvarenja te su hemodinamski stabilni, preporučuje se što prije uputiti na daljnju dijagnostičku obradu.

Objašnjenje: Za uspješno početno zbrinjavanje, kao i za stanje bolesnika koje će omogućiti daljnju dijagnostičku obradu ključni su postupci započeti u prvom kontaktu s bolesnikom u izvanbolničkoj hitnoj medicinskoj službi, kao i brzi transport u odgovarajuću ustanovu^{77, 78}. Kod hemodinamski stabilnih bolesnika ili kod bolesnika s nejasnim mjestom krvarenja koji zadovoljavajuće odgovaraju na inicijalne mjere zbrinjavanja, treba učiniti dodatnu obradu kako bi se pronašlo točno mjesto krvarenja. Osim početnog pregleda i nadzora vitalnih pokazatelja, navedenim bolesnicima potrebno je učiniti radiološke pretrage (ultrazvuk, CT) te početne laboratorijske nalaze (crvenu krvnu sliku, acidobazni status, koagulogram, laktate te odrediti krvnu grupu)⁷⁹.

Bolje preživljavanje utvrđeno je kod bolesnika gdje je CT uređaj bio bliže reanimacijskoj dvorani⁸⁰. Preživljavanje teško ozlijeđenih bolesnika bit će bolje ako ustanova ima mogućnost provođenja trauma-protokola, neposredne CT dijagnostike i brze kontrole krvarenja na jednom mjestu, npr. u hibridnoj reanimacijskoj dvorani. Ako CT uređaj nije dostupan u hitnom prijemu, nadležni liječnik mora procijeniti rizik i korist prijevoza bolesnika do CT uređaja. U organiziranoj bolnici s educiranim trauma-timom preporučuje se učiniti CT i ako se radi o teško ozlijeđenim, hemodinamski nestabilnim bolesnicima⁸¹.

U bolesnika s tupom ozljedom zdjelice potrebno je razmotriti angiografiju jer takvi bolesnici mogu imati aktivnu arterijsku ekstrasvazaciju intravenoskog kontrasta neovisno o laboratorijskim pokazateljima⁸². Osobito to vrijedi za one bolesnike koji imaju ISS >16 jer imaju povećan rizik od masivne transfuzije⁸³. Retrospektivna epidemiološka istraživanja vezana uz mehanizam ozljede, mjere liječenja, radiološke pretrage i ishode pokazala su da je visceralnu perfuziju važno pratiti klinički i radiološki. Kod bolesnika s traumatskom disekcijom celijačne arterije nakon početnog zbrinjavanja preporučuje se izvođenje kontrolne magnetske rezonancije (MR) ili CT angiografije kako bi se isključile vaskularne komplikacije⁸⁴.

Preporuka 15a: Preporučuje se koristiti ultrazvuk uz krevet bolesnika (engl. *Point of care ultrasonography*; POCUS), uključujući fokusiranu procjenu ultrazvukom u bolesnika s ozljedama prsnog koša i trbuha (engl. *Focused Assessment with Sonography in Trauma*; FAST).

Preporuka 15b: Preporučuje se što prije učiniti CT cijelog tijela kako bi se identificiralo mjesto krvarenja te vrsta ozljede.

Objašnjenje: U bolnicama je ultrazvuk POCUS (najčešće korišten FAST) brza metoda u otkrivanju krvarenja u pleuralnom, perikardijalnom i peritonealnom prostoru. Njegova je specifičnost visoka, no osjetljivost je niska. Negativni nalaz POCUS-a u okviru traume trbuha ne isključuje ozljede te je potrebna dodatna radiološka provjera, npr. CT. Kod hipotenzivnih bolesnika s krvarenjem treba sumnjati i na moguće intraabdominalno krvarenje⁸⁵. Klasični FAST protokol može se proširiti dodatnim transverzalnim prikazom u razini simfize (FAST-PLUS protokol) koji značajno korelira s nalazima CT-a u bolesnika s nestabilnom ozljedom zdjelice⁸⁶. CT po protokolu za politraumu značajno skraćuje vrijeme provedeno u hitnom prijemu⁸⁷. Vremenski razmak od 19 minuta između prijama i CT dijagnostike bio je povezan sa značajnim smanjenjem smrtnosti⁸⁸. Kriteriji za CT cijelog tijela prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. Revidirani kriteriji za brzi pregled kompjutoriziranom tomografijom cijelog tijela (engl. *whole-body CT*) u traumi⁶

Bolesnik s traumom s jednim od sljedećih kriterija kod dolaska u hitni prijam:
sistolički krvni tlak < 100 mmHg
procjena vanjskog krvarenja ≥ 500 mL
GKS ≤ 13 ili neadekvatna reakcija zdjelica
I/ILI
Bolesnik s kliničkom sumnjom na jednu od sljedećih dijagnoza:
prijelom najmanje dviju dugih kostiju
nestabilan prsni koš, otvoren prsni koš, višestruki prijelomi rebara
ozbiljna ozljeda trbuha
prijelom zdjelice
nestabilan prijelom kralježnice ili kompresija kralježnične moždine
I/ILI
Bolesnik s jednim od sljedećih mehanizama ozljede:
pad s visine > 4 metra
ukliješten ili zarobljen prsni koš ili trbuh

Preporuka 16: Preporučuje se ponavljati kontrole hemoglobina i/ili hematokrita te standardnih laboratorijskih pokazatelja koagulacije (protrombinsko vrijeme (PV), međunarodni normalizirani omjer (INR), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), koncentraciju fibrinogena i broj trombocita) tijekom cijelog vremena zbrinjavanja bolesnika jer početni nalaz može biti uredan i tako maskirati krvarenje.

Objašnjenje: Vrijednosti hemoglobina ili hematokrita osnovni su laboratorijski pokazatelji u ozlijeđenih bolesnika sa sumnjom na krvarenje. Postoji rasprava oko upotrebe vrijednosti hemoglobina ili hematokrita za otkrivanje i procjenu opsega krvarenja, odnosno okultnog krvarenja. Na rezultate utječe ukupni volumen tekućina koje se primjenjuju za nadoknadu, kao i fiziološki proces prelaska intersticijske tekućine u krvne žile⁸⁹. Kontinuirano mjerenje navedenih pokazatelja pospješuje mogućnost otkrivanja krvarenja kod teško ozlijeđenih bolesnika^{90,91}. U ranoj fazi krvarenja vrijednosti hemoglobina mogu biti uredne te je važno nalaze ponavljati tijekom zbrinjavanja, dok početne niske vrijednosti hemoglobina ili hematokrita kod ozlijeđenih bolesnika dobro koreliraju s razvojem hemoragijskog šoka^{92,93}.

Opće je prihvaćeno da se kod ozlijeđenih bolesnika koagulopatija procjenjuje prema protrombinskom vremenu (PV), pri čemu je PV 0,7 granična vrijednost. Postoje dileme oko graničnih vrijednosti drugih čimbenika koagulopatije, iako su niske vrijednosti fibrinogena (manji od 1,3 g/L), pokazatelji fibrinolize i vrijednost D-dimera povezani s visokom smrtnošću^{94,95}. Broj trombocita smanjuje se tijekom vremena prošlog nakon traume što ih čini manje pouzdanim pokazateljem koagulopatije.

Preporuka 17: Preporučuje se koristiti serumske vrijednosti laktata kao metodu procjene i nadzora nad opsegom krvarenja i tkivne hipoperfuzije. Ako nije moguće odrediti vrijednosti laktata, manjak baza koristi se kao alternativa.

Objašnjenje: U hipovolemijskom šoku laktati su produkt anaerobne glikolize, zbog čega su neizravan pokazatelj tkivne hipoksije. Koncentracija laktata u krvi koristi se kao dijagnostički i prognostički znak hemoragijskog šoka od 60-ih godina 20. st. te se smatra kako korelira s težinom hemo-

ragijskog šoka⁹⁶. Studije su pokazale značajnu ulogu kontinuiranog mjerenja vrijednosti laktata u procjeni težine hemoragijskog šoka⁹⁷, kao i kod procjene odgovora bolesnika na terapiju⁹⁸. Praćenje vrijednosti laktata osobito je važno u bolesnika s penetrantnim ozljedama gdje vitalni pokazatelji (arterijski tlak, srčana frekvencija i respiracijska frekvencija) često ne upućuju na tešku ozljedu. Ako je ozlijeđeni bolesnik konzumirao alkohol, pouzdanost laktata je smanjena. Važno je naglasiti i da će smanjena perfuzija jetre usporiti uklanjanje laktata iz krvi. Serijsko mjerenje laktata s obzirom na njegov klirens provodi se najranije svakih šest sati te se preporučuje praćenje vrijednosti laktata kao prognostičkog čimbenika u politraumatiziranih bolesnika svakih 12 sati tijekom prvih 48 sati od ozljede⁹⁹. Manjak baza, određen arterijskim acidobaznim statusom, neizravan je pokazatelj opće acidoze tkiva koja proizlazi iz nedostatne perfuzije, pod uvjetom da nema drugih uzroka kao što su bubrežno zatajenje ili hiperkloremija. Početni manjak baza, mjeren iz arterijske ili venske krvi, dobar je prediktor smrtnosti kod bolesnika s hemoragijskim šokom^{100,101}. Iako i laktati i manjak baza dobro koreliraju s hemoragijskim šokom, njihova odstupanja ne moraju biti jednaka opsegom kod teško ozlijeđenih bolesnika te se laktati ipak smatraju superiornim pokazateljem stupnja tkivne hipoperfuzije^{102,103}.

Preporuka 18: Preporučuje se nakon početnog zbrinjavanja bolesnika nastaviti liječenje koagulopatije ciljano vođenim standardnim laboratorijskim pretragama koagulacije i/ili viskoelastičnim metodama mjerenja (VEM).

Objašnjenje: Brojne su prednosti ciljanih intervencija uz viskoelastične koagulacijske testove (VEM, npr. TEG/ROTEM)^{104,105} ili uobičajene testove koagulacije^{106,107} za nastavak zbrinjavanja krvarenja kod ozlijeđenih bolesnika. VEM je osjetljiviji u ranom otkrivanju koagulopatije od klasičnih laboratorijskih pokazatelja koagulacije te je specifičan za hiperfibrinolizu, najsmrtonosniji i najzahtjevniji fenotip fibrinolize u traumi, čime njegova upotreba poboljšava preživljavanje¹⁰⁸.

Važno je naglasiti da većina hitnih prijama u RH još uvijek nema dostupan VEM te se liječenje koagulopatije prema standardnim koagulacijskim testovima smatra zadovoljavajućim, vodeći pri

tome računa o patofiziologiji traumom inducirane koagulopatije.

TRANSFUZIJSKI PRIPRAVCI

Preporuka 19: U slučaju potrebe za transfuzijom eritrocita, preporučuje se ciljna vrijednost hemoglobina od 70 do 90 g/L.

Objašnjenje: Transfuzija koncentrata eritrocita poboljšava volumni status i omogućuje prijenos kisika tijekom zbrinjavanja hemoragijskog šoka. Prema analizi iz Cochranove baze podataka koji su uključivali 21 433 bolesnika, ciljne vrijednosti hemoglobina između 70 i 80 g/L nisu bile povezane s lošijim ishodima u odnosu na vrijednosti između 90 i 100 g/L¹⁰⁹.

Važno je naglasiti da se hemoragijski šok može razviti jako brzo te je potrebno brzo osigurati odgovarajući prijenos kisika. Iz tog razloga odluka o transfuzijskom liječenju ne bi se trebala temeljiti samo na vrijednosti hemoglobina nego i na fiziološkim trigerima za krvnu nadoknadu. Posebno su ugroženi bolesnici s traumatskim ozljedama mozga jer su podložni ishemiji uslijed akutne anemije. Stoga je za navedene bolesnike potrebno primijeniti različite vrijednosti, odnosno ciljati gornje granice za transfuzijsko liječenje.

Preporuka 20: Kod bolesnika kod kojih se očekuje masivno krvarenje, preporučuje se jedan od sljedeća dva pristupa početnom zbrinjavanju:

- koncentrat fibrinogena ili krioprecipitat i koncentrat eritrocita (KE)
- u slučaju nedostupnosti koncentrata fibrinogena ili krioprecipitata, preporučuje se svježe smrznuta plazma (SSP) ili patogen-inaktivan SSP u omjeru SSP : KE od najmanje 1 : 2.

Objašnjenje: Oprečni su rezultati studija koje su raspravljale može li rana transfuzija svježe smrznutom plazmom, trombocitima i koncentratom eritrocita u fiksnim omjerima poboljšati preživljavanje i hemostazu. Nedavni pregled literature ukazuje na to kako bi protokoli masivne transfuzije kod odraslih traumatskih bolesnika trebali koristiti omjere između 1 : 1 : 1 ili 1 : 1 : 2¹¹⁰. Randomizirano istraživanje PROPPR koje je uključilo 680 ozlijeđenih bolesnika, uspoređivalo je smrtnost između dviju skupina bolesnika podijeljenih ovisno o omjeru SSP : trombociti : KE koji su dobivali. Skupina bolesnika koja je primala krv-

ne pripravke u omjeru 1 : 1 : 1 imala je bolju hemostazu uz manju smrtnost od one zabilježene u skupini bolesnika s omjerom transfuzijskih pripravaka 1 : 1 : 2¹¹¹.

Preventivna primjena trombocita kontroverzna je kao dio strategije primjene krvnih pripravaka s fiksnim omjerom kod masivnog krvarenja. Subanaliza istraživanja PROPPR ukazuje na to da je transfuzija trombocita u bolesnika s masivnim krvarenjem povezana sa značajno manjom smrtnošću nakon 24 sata, kao i nakon 30 dana. Nije zabilježena veća učestalost komplikacija kao što su akutni respiracijski distresni sindrom (ARDS), multiorgansko zatajenje i akutno bubrežno oštećenje¹¹². Suprotno preporukama za liječenje uz uporabu fiksnih omjera SSP : trombociti : KE, koje su proizišle iz studije PROPPR, sve više modernih europskih centara podržava primjenu koncentrata čimbenika koagulacije (engl. *coagulation factor concentrates*; CFCs) kao prvu liniju liječenja koagulopatije u bolesnika sa značajnim krvarenjem, kako bi se izbjegle neželjene posljedice transfuzije alogenih pripravaka¹¹³.

Niske razine fibrinogena (< 1,5 g/L) zabilježene su kod većine teško ozlijeđenih bolesnika pri prijemu u bolnicu. Niske početne razine fibrinogena povezane su s povećanom smrtnosti. Ne preporučuje se primjena svježe smrznute plazme za povećanje koncentracije fibrinogena iznad 1,5 g/L. Matematički modeli pokazali su da je postizanje razine fibrinogena iznad 1,8 g/L gotovo nemoguće korištenjem isključivo svježe smrznute plazme jer se potreban volumen eksponencijalno povećava kako se ciljana razina fibrinogena približava njegovim vrijednostima u punoj krvi (≈ 2 g/L)¹¹⁴.

Različiti pripravci plazme pokazuju veliku raznolikost. Svježe smrznuta plazma (SSP) sadrži različite količine fibrinogena i drugih koagulacijskih čimbenika. Korištenjem koncentrata čimbenika zgrušavanja (CFCs) postiže se viša koncentracija fibrinogena u odnosu na SSP¹¹⁵. Randomizirana studija RETIC pokazala je kako SSP nije dovoljan za korekciju niske vrijednosti fibrinogena, kao ni za značajno poboljšanje koagulacije u usporedbi s koncentratom fibrinogena kod odraslih ozlijeđenih bolesnika. Visok udio bolesnika (52 %) u skupini SSP-a trebao je dodatnu transfuziju koncentratom čimbenika zgrušavanja (CFCs) nakon primjene SSP-a, dok je potre-

ba za dodatnom korekcijom bila mnogo rjeđa (4 %) u skupini bolesnika kod kojih su se primjenjivali koncentri čimbenika zgrušavanja (CFCs)⁴². Osim dilucijskih učinaka i slabe učinkovitosti u povećanju koncentracije fibrinogena (> 1,5–2,0 g/L) u bolesnika s masivnim krvarenjem, transfuzija plazme ne može se započeti istovremeno s transfuzijom koncentrata eritrocita (KE) i mogu se pojaviti kašnjenja u postizanju ciljanog omjera SSP : KE. S obzirom na sve više studija i čvrstih dokaza u prilog resuscitacijskoj strategiji koja uključuje koncentrat fibrinogena, predlaže se primjena 2 g fibrinogena na temelju kliničkih kriterija pri prijemu – kao što su sistolički krvni tlak ispod 100 mmHg, laktat iznad 5 mmol/L, manjak baza niži od -6 ili hemoglobin niži od 90. Nakon prispjeća standardnih ili viskoelastičnih testova koagulacije liječenje je potrebno dalje provoditi usmjereno¹¹⁶.

Preporuka 21: Kod masivnog krvarenja preporučuje se početna nadoknada fibrinogena od 3 do 4 g. To je ekvivalent 15–20 jedinica pojedinačnih doza krioprecipitata ili 3–4 koncentrata fibrinogena. U slučaju niskih vrijednosti fibrinogena (viskoelastični znakovi funkcionalnog nedostatka fibrinogena ili koncentracija fibrinogena u plazmi $\leq 1,5$ g/L) naknadne doze trebaju se ordinirati prema VEM-u ili standardnim laboratorijskim vrijednostima fibrinogena.

Objašnjenje: U skladu s nedavnim istraživanjima i kliničkim spoznajama, smjernice naglašavaju preporuku za ranu primjenu fibrinogena. Rana primjena fibrinogena zbog traumom inducirane koagulopatije omogućava adekvatnu koagulaciju te može spriječiti razvoj daljnjih komplikacija¹¹⁷. Ciljana terapija temeljena na koagulacijskim testovima dodatno smanjuje potrebu za transfuzijom, poboljšavajući ukupne ishode¹¹⁸.

Preporuka 22: Preporučuje se primjenjivati koncentrate čimbenika zgrušavanja prema standardnim laboratorijskim nalazima i/ili viskoelastičnim testovima koagulacije.

Preporuka 22a: Ako su razine fibrinogena normalne, preporučuje se primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *Prothrombin complex concentrate*; PCC) u bolesnika s aktivnim krvarenjem na temelju dokaza o odgođenom početku koagulacije uz pomoć VEM-a.

Preporuka 22b: Preporučuje se praćenje koagulacijskog čimbenika XIII (FXIII) uvrstiti u algoritme zbrinjavanja poremećaja koagulacije te ordinirati FXIII kod deficita.

Objašnjenje: Traumatska koagulopatija karakterizirana je niskom koncentracijom fibrinogena te povećanom fibrinolitičkom aktivnošću⁴¹. Osim ranog davanja TXA, važna je i rana primjena fibrinogena ako je koncentracija fibrinogena < 1,5 g/L ili imamo viskoelastičnu potvrdu manjka fibrinogena. U bolesnika s ozljedom glave kod kojih je korišten PCC, uočena je manja učestalost razvoja hematoma¹¹⁹, a pokazao se i superiorniji od SSP-a za poništavanje učinka antagonista vitamina K (VKA)¹²⁰. Provedene su metaanalize u bolesnika s dokazanom traumom induciranom koagulopatijom. Jedna je skupina liječena samo SSP-om, dok je druga liječena SSP-om i PCC-om te je uočeno kako je kod druge skupine bila manja potreba za transfuzijom KE i SSP-a, a značajno je smanjena i smrtnost te nije zabilježen razvoj tromboembolijskih incidenata¹²¹.

U početnoj je fazi niska koncentracija fibrinogena očekivana. Međutim, stvaranje trombina u toj je fazi očuvano ili čak povećano¹²². Stoga bi početno liječenje trebalo uključivati primjenu fibrinogena, a ako vrijeme zgrušavanja ostane produženo unatoč koncentraciji fibrinogena > 1,5 g/L, treba primijeniti PCC¹²³. Važno je izbjegavati empirijski visoke doze PCC-a kod ozlijeđenih bolesnika jer njegova primjena rezultira povećanom aktivnošću trombina tijekom nekoliko dana, pa u tom slučaju postoji određen rizik od odgođenog tromboembolijskog događaja¹²⁴.

Preporuka 23: Preporučuje se izbjegavati liječenje koagulopatije svježe smrznutom plazmom (SSP), osim ako su koncentrat fibrinogena ili krioprecipitata nedostupni.

Preporuka 24: Preporučuje se primjena trombocita za održavanje razine trombocita iznad $50 \times 10^9/L$ kod ozlijeđenih bolesnika s aktivnim krvarenjem i iznad $100 \times 10^9/L$ u bolesnika s traumatskom ozljedom mozga. Preporučuje se započeti nadoknadu s četiri do najviše osam doza koncentrata trombocita.

Objašnjenje: Iako je niska razina trombocita povezana s povećanim morbiditetom i mortalitetom kod ozlijeđenih bolesnika, indikacija i vrijeme

transfuzije trombocita i dalje nisu jasno definirani¹²⁵. Početna razina trombocita dobar je pokazatelj težine ozljede i može se koristiti kako bi se predvidio ishod liječenja i potreba za transfuzijom. Međutim, ta je vrijednost često početno uredna, ali nakon jednog do dva sata može biti ispod donje granice¹²⁶. Trenutno nedostaje dovoljno znanstvenih dokaza o vrijednostima trombocita kod kojih bi trebalo započeti njihovu primjenu.

U bolesnika s traumatskom ozljedom mozga korist transfuzije trombocita također je kontroverzna. Međutim, u bolesnika s teškom ozljedom mozga koji su primili trombocite, smanjila se potreba za neurokirurškim liječenjem, kao i ukupna smrtnost, što se pripisuje poboljšanju aktivnosti ATP-a¹²⁷.

Terapijska je doza trombocita četiri do šest „pola“ koncentrata trombocita¹²⁸. Ova je doza najčešće dovoljna za postizanje hemostaze kod trombocitopeničnog bolesnika koji krvari i trebala bi povećati broj trombocita za $> 30 \times 10^9/L$.

Preporuka 25: Ne preporučuje se upotreba rekombiniranog aktiviranog čimbenika koagulacije VII (rFVIIa) u početnom zbrinjavanju bolesnika.

Objašnjenje: Kod ozlijeđenih bolesnika s masivnim krvarenjem rFVIIa treba razmotriti samo ako kirurško zbrinjavanje, aplikacija preporučenih krvnih pripravaka i antifibrinolitika uz korekciju teške metaboličke acidoze, hipotermije i hipokalcemije ne uspiju zaustaviti krvarenje. Do sada se najboljom praksom pokazalo korištenje krvnih pripravaka uključujući koncentrat eritrocita, krioprecipitat/fibrinogen ciljajući na vrijednosti hematokrita iznad 24 % i fibrinogena iznad 1,5–2,0 g/L¹²⁹.

Preporuka 26: Preporučuje se opetovano kontroliranje razine ioniziranog kalcija i održavanje unutar normalnog raspona nakon teške ozljede, a posebno tijekom masivnih transfuzija.

Preporuka 26a: Preporučuje se za korekciju hipokalcemije koristiti kalcijev klorid.

Objašnjenje: Normalan raspon ioniziranog kalcija (Ca^{2+}) je 1,1–1,3 mmol/L i ovisi o pH-vrijednosti, pri čemu povećanje pH za 0,1 jedinicu smanjuje koncentraciju ioniziranog kalcija za otprilike 0,05 mmol/L¹³⁰. Ionizirani kalcij neophodan je ne samo za stvaranje i stabilizaciju polimera fibrina već i za brojne funkcije trombocita. Smanjenje koncen-

tracije kalcija negativno utječe na oba procesa¹³⁰. Također, srčana kontraktilnost i vaskularni otpor oslabljeni su u slučaju hipokalcijemije. Akutna hipokalcijemija uobičajen je nalaz kod ozlijeđenih bolesnika uz negativne učinke na masivnu transfuziju^{131,132}. Početno niske koncentracije kalcija povezane su s aktiviranjem trombocita i njihovom agregacijom, smanjenom čvrstoćom ugrušaka, transfuzijama krvi i povećanom smrtnošću¹³³⁻¹³⁵. U bolesnika koji primaju transfuziju krvi, hipokalcijemija je posljedica vezivanja serumskog Ca^{2+} s

Pravovremeno zbrinjavanje masivnog krvarenja i rano dijagnosticiranje komplikacija smanjuje rizike, poboljšava prognozu i ishod politraumatiziranih bolesnika. Cilj je započeti odgovarajuće zbrinjavanje na mjestu nesreće te bolesnika dalje zbrinuti u odgovarajućoj ustanovi.

citratom. Svaka jedinica koncentrata eritrocita ili SSP sadrži približno 3 g citrata koji se koristi kao konzervans i antikoagulans. Citrat se normalno metabolizira u mitohondrijima hepatocita u bikarbonatni oblik u nekoliko minuta. Međutim, tijekom hemoragijskog šoka koji iziskuje masivnu transfuziju, funkcija jetre često je oštećena zbog hipoperfuzije. Hipokalcijemija koja se posljedično razvija štetna je zbog ključne uloge Ca^{2+} u koagulacijskoj kaskadi. Ioni kalcija djeluju kao aktivatori čimbenika koagulacije II, VII, IX i X, kao i proteina C i S. Također su potrebni za adheziju trombocita na mjestu ozljede krvnih žila. Razina ioniziranog kalcija može se lako pratiti s obzirom na to da je uključena kao standardni dio analize arterijske krvi kod većine analizatora. Hipokalcijemiju tijekom masivne transfuzije s vrijednostima ioniziranog Ca^{2+} ispod 0,9 mmol/L ili vrijednostima serumskog Ca^{2+} od 7,5 mg/dL ili niže, potrebno je korigirati jer su vrijednosti ioniziranog Ca^{2+} ispod 0,8 mmol/L povezane sa srčanim aritmijama. Iako je pronađena povezanost između početne hipokalcijemije i smrtnosti, povećanog broja transfuzija krvi i koagulopatije, nema podataka koji ukazuju da prevencija ili liječenje hipokalcijemije smanjuje smrtnost u bolesnika s krvarenjem koje iziskuje masivnu transfuziju.

Lijek izbora za korekciju hipokalcijemije je 10 mL 10-postotnog kalcijevog klorida koji sadrži 270 mg

elementarnog kalcija. Za usporedbu, 10 mL 10-postotnog kalcijevog glukonata sadrži samo 90 mg elementarnog kalcija¹³⁶. Kalcijev klorid bolji je izbor od kalcijevog glukonata u slučaju poremećene funkcije jetre, gdje smanjeni metabolizam citrata rezultira sporijim oslobađanjem ioniziranog kalcija.

KRVARENJE I ANTIKOAGULACIJSKA TERAPIJA

Preporuka 2: U slučaju krvarenja kod ozlijeđenog bolesnika preporučuje se hitna reverzija učinka oralnih antikoagulansa ovisnih o vitaminu K (VKA) ranom primjenom koncentrata protrombinskog kompleksa i fitomenadiona (vitamin K1).

Objašnjenje: Varfarin se još uvijek propisuje unatoč rastućoj uporabi direktnih oralnih antikoagulansa (DOAC) za prevenciju tromboembolijskih događaja kod fibrilacije atrijske, za liječenje venske ili arterijske tromboembolije i/ili bolesnicima s mehaničkim srčanim zaliscima¹³⁷. Postoje tri terapijske opcije za reverziju učinka VKA: vitamin K, koncentrat protrombinskog kompleksa i svježe smrznuta plazma. Najnovije smjernice preporučuju brzu korekciju vrijednosti INR-a, iako su dokazi o poboljšanju kliničkog ishoda ograničeni¹³⁸⁻¹⁴¹. Za reverziju učinka VKA potrebni su o vitaminu K ovisni FII, FIX i FX, čija se optimalna nadoknada postiže primjenom koncentrata protrombinskog kompleksa¹⁴². Međutim, za korekciju INR-a potreban je FVII, a u koncentratu protrombinskog kompleksa (PCC) koji koristi većina zemalja, njegova je koncentracija niska. Budući da je poluvijek raspada FVII šest sati, od iznimne je važnosti da se zajedno s koncentratom protrombinskog kompleksa primijeni i vitamin K1 kako bi se stimulirala sinteza svih onih čimbenika koagulacije za koje je potreban. Svježe smrznuta plazma sadrži koagulacijske čimbenike koji nedostaju PCC-u, međutim, potreban je veliki volumen za postizanje učinka, a postoji i rizik od volumnog preopterećenja bolesnika ili ozljede pluća uzrokovane transfuzijom¹⁴². Sustavni pregled 19 studija koje su uključivale 2878 bolesnika pokazao je kako koncentrat protrombinskog kompleksa omogućuje bržu i bolju nadoknadu čimbenika koagulacije od svježe smrznute plazme, a dovodi do manjeg broja tromboembolijskih događaja (2,5 %) u odnosu na bolesnike koji su primali svježe smrznutu plazmu (6,4 %)¹⁴³.

Koncentrat protrombinskog kompleksa s četirima komponentama primjenjuje se intravenski u dozi od 25 do 50 U/kg zajedno s vitaminom K i postoje algoritmi za izračunavanje doze na temelju tjelesne težine i razine INR-a¹⁴². Preporučuje se postupno doziranje, npr. 25 U/kg ako je INR 2–4,0, 35 U/kg ako je INR 4–6,0 i 50 U/kg ako je INR 6,0¹⁴⁴. Ako se ne može postaviti venski put, moguća je i intraosealna primjena koncentrata protrombinskog kompleksa¹⁴⁵. Preporučena doza vitamina K je 5–10 mg. Manje doze možda neće u potpunosti ispraviti INR, dok doze više od 10 mg vitamina K1 mogu stvoriti protrombotsko stanje, što bi moglo dovesti do tromboembolijskog događaja¹⁴². U bolesnika koji su primili koncentrat protrombinskog kompleksa, tromboprolifaksu treba razmotriti rano nakon što je krvarenje zaustavljeno.

Preporuka 28: Preporučuje se mjerenje koncentracije inhibitora FXa (koagulacijski čimbenik Xa; npr. apiksaban, edoksaban, rivaroksaban) u bolesnika koji se liječe ili postoji sumnja na uzimanje ovih lijekova.

Preporučuje se mjerenje anti-Xa aktivnosti svakog pojedinačnog lijeka. Ako to nije moguće, preporučuje se niskomolekularnim heparinom (engl. *low molecular weight heparin*; LMWH) kalibriran anti-Xa test kao odgovarajuća zamjena.

Preporuka 28a: Kod bolesnika na apiksabanu ili rivaroksabanu, sa životno ugrožavajućim krvarenjem (osobito trauma glave), preporučuje se reverzija primjenom koncentrata protrombinskog kompleksa 25 – 50 U/kg ili antidota andeksanet alfa ako je dostupan.

Kod bolesnika na edoksabanu preporučuje se reverzija primjenom koncentrata protrombinskog kompleksa (25 – 50 U/kg).

Preporuka 29: Preporučuje se mjerenje koncentracije dabigatrana kod bolesnika koji ga u terapiji imaju ili postoji sumnja na uzimanje dabigatrana. Ako mjerenje nije moguće ili nije dostupno, preporučuje se mjerenje standardnog trombinskog vremena kako bi se omogućila kvalitativna procjena koncentracije dabigatrana.

Preporuka 29a: Ako je prisutno životno ugrožavajuće krvarenje u bolesnika koji su na terapiji dabigatranom, preporučuje se reverzija idarcizumabom u dozi od 5 g intravenski.

Objašnjenje: Koncentracija direktnih oralnih anti-koagulanasa (DOAK) u plazmi najvažniji je čimbenik koji određuje je li potrebna reverzija njihova učinka. Veće koncentracije DOAK-a u plazmi utječu na standardne laboratorijske, kao i viskoelastične testove koagulacije. Stoga je potrebno odmah učiniti standardne laboratorijske testove koagulacije, kao i mjerenje koncentracije DOAK-a kod ozlijeđenih bolesnika koji u terapiji imaju direktne oralne antikoagulanse ili postoji sumnja na uzimanje DOAK-a¹⁴⁶.

Mjerenjem triju laboratorijskih vrijednosti (protrombinsko vrijeme, anti-Xa i trombinsko vrijeme) procjenjujemo je li bolesnik antikoaguliran i kojim lijekom – VKA, inhibitorom FXa ili inhibitorom trombina. Ako nije poznato kojim je DOAK-om bolesnik liječen ili anti-Xa ispitivanje kalibrirano za specifičan lijek nije dostupno, anti-Xa ispitivanje kalibrirano za LMWH pouzdan je alternativni način. Taj test točno određuje koncentracije rivaroksabana, apiksabana i edoksabana te ispravno predviđa relevantne koncentracije lijekova¹⁴⁷.

Apiksaban ima samo mali utjecaj na vrijeme zgrušavanja, čak i pri visokim koncentracijama u plazmi. Međutim, ako bolesnik ima traumatsku koagulopatiju s produženim vremenom zgrušavanja, neće biti moguće odrediti učinak DOAK-a prije liječenja¹⁴⁸. Andeksanet alfa koristi se za brzu reverziju učinka rivaroksabana i apiksabana¹⁴⁹. Andeksanet alfa daje se kao intravenozni bolus od 400 mg tijekom 15 minuta, a zatim u kontinuiranoj infuziji od 480 mg tijekom dva sata (niska doza) ili 800 mg tijekom 30 minuta, a zatim u kontinuiranoj infuziji od 960 mg tijekom dva sata (visoka doza)¹⁵⁰. U bolesnika s akutnim teškim krvarenjem liječenih edoksabanom, početni dokazi pokazuju kako andeksanet alfa značajno smanjuje anti-Xa aktivnost uz dobru hemostatsku učinkovitost i može se razmotriti kao lijek za reverziju učinka DOAK-a¹⁵¹.

U slučaju životno ugrožavajućeg krvarenja zbog dabigatranu i njegove direktne inhibicije trombina (koagulacijski čimbenik IIa, FIIa), treba započeti liječenje idarucizumabom (5 g i. v.)^{152, 153}. Dodatne doze idarucizumaba mogu biti potrebne kod bolesnika s visokim koncentracijama dabigatranu u plazmi¹⁵⁴. Čim se idarucizumab primijeni, testove koagulacije treba ponoviti unutar 5-10 minuta (laboratorijski i viskoelastični testovi).

Preporuka 30: Preporučuje se izbjegavanje rutinske transfuzije trombocita u bolesnika na anti-gregacijskoj terapiji koji aktivno krvare.

Objašnjenje: Postoje oprečni rezultati kada se govori o učincima antitrombocitnih lijekova na krvarenje i ishod kod ozlijeđenih bolesnika, neovisno o tome imaju li ili ne traumatsku ozljedu mozga¹²⁵. Metaanaliza koja je uključila 24 prospektivna istraživanja i 5423 sudionika koji su podvrgnuti kirurškom zbrinjavanju prijeloma kuka, utvrdila je veći rizik od krvarenja i veće potrebe za transfuzijama krvi, ali slične ishode liječenja kod bolesnika koji su uzimali antitrombocitne lijekove u usporedbi s onima koji nisu¹⁵⁵.

U bolesnika s blagom traumatskom ozljedom mozga koji su bili podvrgnuti terapiji antitrombocitnim lijekovima, dvije metaanalize ukazuju na blago povećan rizik za rani nastanak intrakranijskog krvarenja. Ovaj rizik posebno je izražen kada su prisutni dodatni čimbenici kao što je Glaskovska skala kome (engl. *Glasgow Coma Scale*; GCS) < 15 ili dob iznad 65 godina¹⁵⁶. Važno je napomenuti da je rizik od kasnog razvoja intrakranijskog krvarenja (ICH) vrlo nizak¹⁵⁷. Međutim, dio bolesnika koji su bili na dvojnjoj antitrombocitnoj terapiji, imao je povećan rizik od kasnog krvarenja.

IMPLEMENTACIJA SMJERNICA I KONTROLA KVALITETE

Preporuka 31: Preporučuje se lokalna implementacija ovih smjernica utemeljenih na dokazima za zbrinjavanje teško ozlijeđenih bolesnika s akutnim krvarenjem ili sumnjom na krvarenje.

Preporuka 32: Preporučuje se da lokalni, regionalni i nacionalni centri upravljanja kvalitetom odrede kriterije za procjenu ključnih pokazatelja kontrole krvarenja i ishoda liječenja.

Preporuka 32a: Preporučuje se izrada registra politraumatiziranih bolesnika u svrhu analize podataka te praćenja i poboljšanja kvalitete hitne medicinske službe.

Objašnjenje: Implementacija smjernica za liječenje u složenim područjima kliničke skrbi, kao što je zbrinjavanje bolesnika s višestrukim ozljedama, predstavlja izazov. Kontinuirane edukacije koje uključuju sve zdravstvene djelatnike uključene u skrb bolesnika pokazale su se uspješnima^{158, 159}.

Nakon uvođenja smjernica, potrebno je pratiti primjenu smjernica uz povratnu informaciju o rezultatima uključenih zdravstvenih djelatnika. Usmena izvještavanja nakon događaja omogućuju zdravstvenim djelatnicima analiziranje medicinskih postupaka, poboljšavaju psihološku sigurnost i osiguravaju kvalitetu u donošenju odluka te na taj način sprječavaju utjecaj predrasuda i osobnih karakteristika na odluke. Češća primjena smjernica rezultira povećanjem preživljavanja bolesnika koji imaju traumatsku ozljedu mozga¹⁶⁰. U bolesnika koji imaju teške ozljede, pridržavanje europskih smjernica za zaustavljanje krvarenja rezultiralo je višom stopom preživljavanja bolesnika^{4,161}. Edukacije vezane za ozlijeđene bolesnike moraju naglasiti ključnu ulogu koagulacije u konačnom ishodu liječenja. Stjecanje i održavanje kliničkog znanja i razumijevanja ovog područja trebalo bi biti sastavni dio implementacije algoritma. Sve bolnice koje zbrinjavaju ozlijeđene bolesnike, trebale bi učinkovitost ocjenjivati prema svojim vlastitim protokolima za upravljanje kvalitetom te, ako oni ne postoje, trebaju ih razviti.

ZAKLJUČAK

Standardizacija prakse i liječenja politraumatiziranih bolesnika po prilagođenim europskim smjernicama trebala bi omogućiti poboljšane ishode liječenja teško ozlijeđenih bolesnika tijekom početnog zbrinjavanja u hitnoj medicinskoj službi. Naglasak na ranom prepoznavanju i liječenju koagulopatije jedna je od ključnih preporuka ovih smjernica. Nakon objavljivanja novih znanstvenih dokaza iz ovog područja smjernice je nužno obnavljati i nadopunjavati, a kliničaru služe kao koristan alat za početno zbrinjavanje bolesnika.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- GBD 2017 Causes of death collaborators: global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet* 2018;392:1736–1788.
- GBD 2019 Diseases and injuries collaborators: global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet* 2020; 396:1204–1222.
- Cole E, Weaver A, Gall L, West A, Nevin D, Tallach R, et al. A decade of damage control resuscitation: new transfusion practice, new survivors, new directions. *Ann Surg* 2021;273:1215–20.
- Godier A, Bacus M, Kipnis E, Tavernier B, Guidat A, Rauch A et al. Compliance with evidence-based clinical management guidelines in bleeding trauma patients. *Br J Anaesth* 2016;117:592–600.
- Stein P, Kaserer A, Sprengel K, Wanner GA, Seifert B, Theusinger OM et al. Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. *Anaesthesia* 2017;72:1317–26.
- Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Critical Care* 2023;27:80.
- Schroll R, Swift D, Tatum D, Couch S, Heaney JB, Llado-Farrulla M et al. Accuracy of shock index versus ABC score to predict need for massive transfusion in trauma patients. *Injury* 2018;49:15–9.
- Kalkwarf KJ, Drake SA, Yang Y, Thetford C, Myers L, Brock M et al. Bleeding to death in a big city: an analysis of all trauma deaths from haemorrhage in a metropolitan area during 1 year. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;89:716–22.
- Britt LD, Weireter LJ Jr, Riblet JL, Asensio JA, Maull K. Priorities in the management of profound shock. *Surg Clin North Am* 1996;76:645.
- American College of Surgeons. Advanced trauma life support student course manual. 10th Edition. Chicago, IL: American College of Surgeons, 2018;60611–3211.
- Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Wyen H, Peiniger S et al. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolemic shock: does it really reflect clinical reality? *Resuscitation* 2013;84:309–13.
- Tran A, Matar M, Lampron J, Steyerberg E, Taljaard M, Vaillancourt C. Early identification of patients requiring massive transfusion, embolization or haemostatic surgery for traumatic haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;84:505–16.
- Liu C, Wang C, Shih H, Wen Y, Wu JJ, Huang C et al. Prognostic factors for mortality following falls from height. *Injury* 2009;40:595–7.
- Nutbeam T, Fenwick R, Smith J, Bouamra O, Wallis L, Stassen W. A comparison of the demographics, injury patterns and outcome data for patients injured in motor vehicle collisions who are trapped compared to those patients who are not trapped. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2021;29:17.
- Vandromme MJ, Grifn RL, Kerby JD, McGwin G Jr, Rue LW 3rd, Weinberg JA. Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index. *J Trauma* 2011;70:384–8.
- El-Menyar A, Goyal P, Tilley E, Latif R. The clinical utility of shock index to predict the need for blood transfusion and outcomes in trauma. *J Surg Res* 2018;227:52–9.
- Priestley EM, Inaba K, Byerly S, Biswas S, Wong MD, Lam L et al. Pulse pressure as an early warning of haemorrhage in trauma patients. *J Am Coll Surg* 2019;229:184–91.
- Bankhead-Kendall B, Teixeira P, Roward S, Ali S, Ryder A, Sahi S et al. Narrow pulse pressure is independently associated with massive transfusion and emergent sur-

- gery in haemodynamically stable trauma patients. *Am J Surg* 2020;220:1319–22.
19. Schellenberg M, Owattanapanich N, Getrajdman J, Matsushima K, Inaba K. Prehospital narrow pulse pressure predicts need for resuscitative thoracotomy and emergent intervention after trauma. *J Surg Res* 2021;268:284–90.
 20. Bulger EM, Snyder D, Schoelles K, Gotschall C, Dawson D, Lang E et al. An evidence-based prehospital guideline for external haemorrhage control: American College of Surgeons Committee on Trauma. *Prehosp Emerg Care* 2014;18:163–73.
 21. Lakstein D, Blumenfeld A, Sokolov T, Lin G, Bssorai R, Lynn M et al. Tourniquets for haemorrhage control on the battlefield: a 4-year accumulated experience. *J Trauma* 2003;54:221–225.
 22. Beekley AC, Sebesta JA, Blackburne LH, Herbert GS, Kauvar DS, Baer DG et al. Prehospital tourniquet use in operation Iraqi freedom: effect on haemorrhage control and outcomes. *J Trauma* 2008;64:28–37.
 23. Kragh JF Jr, Cooper A, Aden JK, Dubick MA, Baer DG, Wade CE et al. Survey of trauma registry data on tourniquet use in paediatric war casualties. *Pediatr Emerg Care* 2012;28:1361–5.
 24. Smith AA, Ochoa JE, Wong S, Beatty S, Elder J, Guidry C et al. Prehospital tourniquet use in penetrating extremity trauma: decreased blood transfusions and limb complications. *J Trauma Acute Care Surg* 2019;86:43–51.
 25. Eilertsen KA, Winberg M, Jeppesen E, Hval G, Wisborg T. Prehospital tourniquets in civilians: a systematic review. *Prehosp Disaster Med* 2021;36:86–94.
 26. Dayan L, Zinmann C, Stahl S, Norman D. Complications associated with prolonged tourniquet application on the battlefield. *Mil Med* 2008;173:63–6.
 27. Kragh JF Jr, O'Neill ML, Walters TJ, Jones JA, Baer DG, Gershman LK et al. Minor morbidity with emergency tourniquet use to stop bleeding in severe limb trauma: research, history, and reconciling advocates and abolitionists. *Mil Med* 2011;176:817–23.
 28. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23–32.
 29. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1713–23.
 30. Rowell SE, Meier EN, McKnight B, Kannas D, May S, Sheehan K et al. Effect of out-of-hospital tranexamic acid vs placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe traumatic brain injury. *JAMA* 2020;324:961–74.
 31. Mojallal F, Nikoieh M, Hajimaghsoudi M, Baqherabadi M, Jafari M, Esmaili A et al. The effect of intravenous tranexamic acid on preventing the progress of cerebral haemorrhage in patients with brain traumatic injuries compared to placebo: a randomised clinical trial. *Med J Islam Repub Iran* 2020;34:107.
 32. Fakharian E, Abedzadeh-Kalahroudi M, Atoof F. Effect of tranexamic acid on prevention of haemorrhagic mass growth in patients with traumatic brain injury. *World Neurosurg* 2018;109:748–53.
 33. CRASH-3 Intracranial Bleeding Mechanistic Study collaborators. Tranexamic acid in traumatic brain injury: an explanatory study nested within the CRASH-3 trial. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2021;47:261–8.
 34. Li SR, Guyette F, Brown J, Zenati M, Reitz KM, Eastridge B et al. Early prehospital tranexamic acid following injury is associated with a 30-day survival benefit: a secondary analysis of a randomised clinical trial. *Ann Surg* 2021;274:419–26.
 35. Cullinane DC, Schiller HJ, Zielinski MD, Bilaniuk JW, Collier BR, Como J et al. Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guidelines for haemorrhage in pelvic fracture—update and systematic review. *J Trauma* 2011;71:1850–68.
 36. Alharbi RJ, Lewis V, Shrestha S, Miller C. Effectiveness of trauma care systems at different stages of development in reducing mortality: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 2021;11:047439.
 37. Voskens FJ, van Rein EA, van der Sluijs R, Houwert RM, Lichtveld RA, Verleisdonk EJ et al. Accuracy of prehospital triage in selecting severely injured trauma patients. *JAMA surgery* 2018;153:322–327.
 38. Feth M, Eimer C, Gruebl T, Kulla M, Hossfeld B. Update on prehospital care of multiple trauma patients. *Notfall & Rettungsmedizin* 2023;1:1007.
 39. Ruelas OS, Tschautscher CF, Lohse CM, Sztajnkrzyer MD. Analysis of prehospital scene times and interventions on mortality outcomes in a national cohort of penetrating and blunt trauma patients. *Prehosp Emerg Care* 2018;22:691–7.
 40. Nasser AAH, Nederpelt C, El Hechi M, Mendoza A, Sallant N, Fagenholz P et al. Every minute counts: the impact of pre-hospital response time and scene time on mortality of penetrating trauma patients. *Am J Surg* 2020;220:240–4.
 41. Perkins ZB, Yet B, Marsden M, Glasgow S, Marsh W, Davenport R et al. Early identification of trauma-induced coagulopathy: development and validation of a multivariable risk prediction model. *Ann Surg* 2021;274:1119–28.
 42. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-center, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2017;4:258–71.
 43. Schöch H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* 2011;15:83.
 44. Asmar S, Bible L, Chehab M, Tang A, Khurram M, Douglas M et al. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta vs pre-peritoneal packing in patients with pelvic fracture. *J Am Coll Surg* 2021;232:17–26.
 45. Frassini S, Gupta S, Granieri S, Cimbanassi S, Sammartano F, Scalea TM et al. Emergency management of pelvic bleeding. *J Clin Med* 2021;10:129.
 46. Moore LJ, Rasmussen TE. A contemporary assessment of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta. *J Trauma Acute Care Surg* 2022;92:762–4.

47. Kinslow K, Shepherd A, McKenney M, Elkbuli A. Resuscitative endovascular balloon occlusion of aorta: a systematic review. *Am Surg* 2022;88:289–96.
48. Castellini G, Gianola S, Biffi A, Porcu G, Fabbri A, Ruggieri MP et al. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) in patients with major trauma and uncontrolled haemorrhagic shock: a systematic review with meta-analysis. *World J Emerg Surg* 2021;16:41.
49. Harfouche MN, Madurska MJ, Elansary N, Abdou H, Lang E, DuBose JJ et al. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta associated with improved survival in haemorrhagic shock. *PLoS ONE* 2022;17:0265778.
50. Cantle PM. REBOA utility. *Surg Open Sci* 2022;8:50–6.
51. Martin M, Izenberg S, Cole F, Bergstrom S, Long W. A decade of experience with a selective policy for direct to operating room trauma resuscitations. *Am J Surg* 2012;204:187–92.
52. Johnson A, Rott M, Kuchler A, Williams E, Cole F, Ramzy A et al. Direct to operating room trauma resuscitation: optimizing patient selection and time-critical outcomes when minutes count. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;89:160–6.
53. Roberts DJ, Bobrovitz N, Zygun DA, Kirkpatrick AW, Ball CG, Faris PD et al. Indications for trauma damage control surgery international study group: evidence for use of damage control surgery and damage control interventions in civilian trauma patients: a systematic review. *World J Emerg Surg* 2021;16:10.
54. Wang C, Hsieh W, Chou H, Huang Y, Shen J, Yeo YH et al. Liberal versus restricted fluid resuscitation strategies in trauma patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Crit Care Med* 2014;42:954–61.
55. Albreiki M, Voegeli D. Permissive hypotensive resuscitation in adult patients with traumatic haemorrhagic shock: a systematic review. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2018;44:191–202.
56. Owattanapanich N, Chittawatanarat K, Benyakorn T, Sirikun J. Risks and benefits of hypotensive resuscitation in patients with traumatic haemorrhagic shock: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2018;26:107.
57. Joseph B, Azim A, Zangbar B, Bauman Z, O'Keefe T, Ibraheem K et al. Improving mortality in trauma laparotomy through the evolution of damage control resuscitation: analysis of 1030 consecutive trauma laparotomies. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82:328–33.
58. Semler MW, Kellum JA. Balanced crystalloid solutions. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:952–60.
59. Roquilly A, Moyer JD, Huet O, Lasocki S, Cohen B, Dahyot-Fizelier C et al. Effect of continuous infusion of hypertonic saline vs standard care on 6-month neurological outcomes in patients with traumatic brain injury: the COBI randomised clinical trial. *JAMA* 2021;325:2056–66.
60. de Crescenzo C, Gorouhi F, Salcedo ES, Galante JM. Pre-hospital hyper tonic fluid resuscitation for trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82:956–62.
61. Wu M, Liao T, Lee EM, Chen Y, Hsu W, Lee MG et al. Administration of hypertonic solutions for haemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Anesth Analg* 2017;125:1549–57.
62. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, Yazer MH, Triulzi DJ, Early-Young BJ et al. Prehospital plasma during air medical transport in trauma patients at risk for haemorrhagic shock. *N Engl J Med* 2018;379:315–26.
63. Moore HB, Moore EE, Chapman MP, McVane K, Bryskiewicz G, Blechar R et al. Plasma-first resuscitation to treat haemorrhagic shock during emergency ground transportation in an urban area: a randomised trial. *Lancet* 2018;392:283–91.
64. Coccolini F, Pizzilli G, Corbella D, Sartelli M, Agnoletti V, Agostini V et al. Pre-hospital plasma in haemorrhagic shock management: current opinion and meta-analysis of randomised trials. *World J Emerg Surg* 2019;14:6.
65. Reitz KM, Moore HB, Guyette FX, Sauaia A, Pusateri AE, Moore EE et al. Prehospital plasma in injured patients is associated with survival principally in blunt injury: results from two randomised prehospital plasma trials. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;88:33–41.
66. Pusateri AE, Moore EE, Moore HB, Le TD, Guyette FX, Chapman MP et al. Association of prehospital plasma transfusion with survival in trauma patients with haemorrhagic shock when transport times are longer than 20 minutes: a post hoc analysis of the PAMPer and COMBAT clinical trials. *JAMA Surg* 2020;155:195085.
67. Rehn M, Weaver A, Brohi K, Eshelby S, Green L, Røislien J et al. Effect of prehospital red blood cell transfusion on mortality and time of death in civilian trauma patients. *Shock* 2019;51:284–8.
68. Rijnhout TWH, Wever KE, Marinus RHAR, Hoogerwerf N, Geeraedts LMG Jr, Tan ECTH. Is prehospital blood transfusion effective and safe in haemorrhagic trauma patients? A systematic review and meta-analysis. *Injury* 2019;50:1017–27.
69. van Turenhout EC, Bossers SM, Loer SA, Giannakopoulos GF, Schwarte LA, Schober P. Pre-hospital transfusion of red blood cells. Part 2: a systematic review of treatment effects on outcomes. *Transfus Med* 2020;30:106–33.
70. Crombie N, Doughty HA, Bishop JRB, Desai A, Dixon EF, Hancox JM et al. Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2022;9:250–61.
71. Hylands M, Toma A, Beaudoin N, Frenette AJ, D'Aragon F, Belley-Côté É et al. Early vasopressor use following traumatic injury: a systematic review. *BMJ Open* 2017;7:017559.
72. Richards JE, Harris T, Dünser MW, Bouzat P, Gauss T. Vasopressors in trauma: A never event? *Anesth Analg* 2021;133:68–79.
73. Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman A, Curreri PW. Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *J Trauma* 1987;27:1019–24.
74. Lester ELW, Fox EE, Holcomb JB, Brasel KJ, Bulger EM, Cohen MJ et al. The impact of hypothermia on outcomes in massively transfused patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2019;86:458–63.
75. Duque P, Calvo A, Lockie C, Schochl H. Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy. *Transfus Med Rev* 2021;35:80–6.
76. van der Weide L, Popal Z, Terra M, Schwarte LA, Ket JCF, Kooij FO et al. Prehospital ultrasound in the management of trauma patients: systematic review of the literature. *Injury* 2019;50:2167–75.

77. Linsenmaier U, Krötz M, Häuser H, Rock C, Rieger J, Bohndorf K et al. Whole-body computed tomography in polytrauma: techniques and management. *Eur Radiol* 2002;12:1728–40.
78. Albrecht T, von Schlippenbach J, Stahel PF, Ertel W, Wolf K. The role of whole body spiral CT in the primary work-up of polytrauma patients comparison with conventional radiography and abdominal sonography. *Rofo* 2004;176:1142–50.
79. Kinoshita T, Yamakawa K, Matsuda H, Yoshikawa Y, Wada D, Hama-saki T et al. The survival benefit of a novel trauma workflow that includes immediate whole-body computed tomography, surgery, and interventional radiology, all in one trauma resuscitation room: a retrospective historical control study. *Ann Surg* 2019;269:370–6.
80. Huber-Wagner S, Mand C, Ruchholtz S, Kühne CA, Holzapfel K, Kanz K et al. Effect of the localisation of the CT scanner during trauma resuscitation on survival – a retrospective, multicentre study. *Injury* 2014;45:76–82.
81. Huber-Wagner S, Biberthaler P, Häberle S, Wierer M, Dobritz M, Rummeny E et al. Whole-body CT in haemodynamically unstable severely injured patients—a retrospective, multicentre study. *PLoS ONE* 2013;8:68880.
82. HonShideler C, Bernal-Fernandez M, Hsu M, Shin D, Haran P, Soto J et al. Clinical and laboratory parameters in blunt pelvic trauma not associated with subsequent positive conventional angiography in patients with positive CTA. *Emerg Radiol* 2021;28:557–63.
83. Lai Y, Wu C, Chen H, Wang L, Wong Y. Predictors of active arterial haemorrhage on angiography in pelvic fracture patients. *Jpn J Radiol* 2018;36:223–30.
84. Birkel J, Kahl T, Thielemann H, Mutze S, Goelz L. Retrospective analysis and systematic review of isolated traumatic dissections of the celiac artery. *Ann Vasc Surg* 2020;66:250–62.
85. Rowell SE, Barbosa RR, Holcomb JB, Fox EE, Barton CA, Schreiber MA. The focused assessment with sonography in trauma (FAST) in hypotensive injured patients frequently fails to identify the need for laparotomy: a multi-institutional pragmatic study. *Trauma Surg Acute Care Open* 2019;4:000207.
86. Ianniello S, Conte P, Di Serafino M, Miele V, Trinci M, Vallone G et al. Diagnostic accuracy of pubic symphysis ultrasound in the detection of unstable pelvis in polytrauma patients during e-FAST: the value of FAST-PLUS protocol. A preliminary experience. *J Ultrasound* 2021;24:423–8.
87. Arruzza E, Chau M, Dizon J. Systematic review and meta-analysis of whole-body computed tomography compared to conventional radiological procedures of trauma patients. *Eur J Radiol* 2020;129:109099.
88. Murao S, Yamakawa K, Kabata D, Kinoshita T, Umemura Y, Shintani A et al. Effect of earlier door-to-CT and door-to-bleeding control in severe blunt trauma: a retrospective cohort study. *J Clin Med* 2021;10:1522.
89. Kass LE, Tien IY, Ushkow BS, Snyder HS. Prospective crossover study of the effect of phlebotomy and intravenous crystalloid on haematocrit. *Acad Emerg Med* 1997;4:198–201.
90. Thorson CM, Ryan ML, Van Haren RM, Pereira R, Olloqui J, Otero CA et al. Change in haematocrit during trauma assessment predicts bleeding even with ongoing fluid resuscitation. *Am Surg* 2013;79:398–406.
91. Zehtabchi S, Sinert R, Goldman M, Kapitanyan R, Ballas J. Diagnostic performance of serial haematocrit measurements in identifying major injury in adult trauma patients. *Injury* 2006;37:46–52.
92. Ryan ML, Thorson CM, Otero CA, Vu T, Schulman CI, Livingston AS et al. Initial haematocrit in trauma: A paradigm shift? *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:54–9.
93. Knottenbelt JD. Low initial haemoglobin levels in trauma patients: an important indicator of ongoing haemorrhage. *J Trauma* 1991;31:1396–9.
94. Jiang RM, Pourzanjani AA, Cohen MJ, Petzold L. Associations of longitudinal D-dimer and Factor II on early trauma survival risk. *BMC Bioinformatics* 2021;22:122.
95. Ishii K, Kinoshita T, Kiridume K, Watanabe A, Yamakawa K, Nakao S et al. Impact of initial coagulation and fibrinolytic markers on mortality in patients with severe blunt trauma: a multicentre retrospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2019;27:25.
96. Broder G, Weil MH. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964;143:1457–9.
97. Caputo N, Fraser R, Paliga A, Kanter M, Hosford K, Madlinger R. Triage vital signs do not correlate with serum lactate or base deficit, and are less predictive of operative intervention in penetrating trauma patients: a prospective cohort study. *Emerg Med J* 2013;30:546–50.
98. Vincent JL, Quinteiros e Silva A, Couto L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2016;20:257.
99. Jyoti D, Kumar A, Halim T, Hai AA. The Association Between Serum Lactate Concentration, Base Deficit, and Mortality in Polytrauma Patients as a Prognostic Factor: An Observational Study. *Cureus* 2022;14:28200.
100. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Fabian T, Pafrath T et al. Renaissance of base deficit for the initial assessment of trauma patients: a base deficit-based classification for hypovolemic shock developed on data from 16,305 patients derived from the TraumaRegister DGU®. *Crit Care* 2013;17:42.
101. Randolph LC, Takacs M, Davis KA. Resuscitation in the pediatric trauma population: admission base deficit remains an important prognostic indicator. *J Trauma* 2002;53:838–42.
102. Porter JM, Ivatury RR. In search of the optimal endpoints of resuscitation in trauma patients: a review. *J Trauma* 1998;44:908–14.
103. Wilson M, Davis DP, Coimbra R. Diagnosis and monitoring of haemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. *J Emerg Med* 2003;24:413–22.
104. Schöchel H, Maegele M, Voelckel W. Fixed ratio versus goal-directed therapy in trauma. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29:234–44.
105. Bainbridge FJ, Sinha R, Tocchetti R, Clarke C, Martin D, Foo N et al. Introduction of point-of-care ROTEM testing in the emergency department of an Australian level 1 trauma centre and its effect on blood product use. *Emerg Med Australas* 2021;33:893–9.
106. Nascimento B, Callum J, Tien H, Rubenfeld G, Pinto R, Lin Y et al. Effect of a fixed-ratio (1:1:1) transfusion protocol versus laboratory results-guided transfusion in patients with severe trauma: a randomised feasibility trial. *CMAJ* 2013;185:583–589.

107. Hilbert-Carius P, Hofmann G, Stuttmann R. Haemoglobin-oriented and coagulation factor-based algorithm: effect on transfusion needs and standardized mortality rate in massively transfused trauma patients. *Anaesthetist* 2015;64:828–38.
108. Gratz J, Güting H, Thorn S, Brazinova A, Görlinger K, Schäfer N et al. Protocolised thromboelastometric-guided haemostatic management in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *Anaesthesia* 2019;74:883–90.
109. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, Trivella M, Roubinian N, Fergusson DA et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;12:002042.
110. Meneses E, Boneva D, McKenney M, Elkbuli A. Massive transfusion protocol in adult trauma population. *Am J Emerg Med* 2020;38:2661–6.
111. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomised clinical trial. *JAMA* 2015;313:471–82.
112. Cardenas JC, Zhang X, Fox EE, Cotton BA, Hess JR, Schreiber MA et al. Platelet transfusions improve haemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomised PROPPR trial. *Blood Adv* 2018;2:1696–704.
113. Černý V, Maegele M, Agostini V, Fries D, Leal-Noval SR, Nardai G et al. Variations and obstacles in the use of coagulation factor concentrates for major trauma bleeding across Europe: outcomes from a European expert meeting. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2022;48:763–74.
114. Collins PW, Solomon C, Sutor K, Crispin D, Hochleitner G, Rizoli S et al. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2014;113:585–95.
115. Gratz J, Ponschab M, Iapichino GE, Schlimp CJ, Cadamuro J, Grottko O et al. Comparison of fresh frozen plasma vs. coagulation factor concentrates for reconstitution of blood: an in vitro study. *Eur J Anaesthesiol* 2020;37:879–88.
116. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, Russo E, Bastianini B, Bini G et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care* 2015;19:83.
117. Schlimp CJ, Schöchl H. The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Hämostaseologie* 2014;34:29–39.
118. Winerals J, Wullschlegler M, Wake E, McQuilten Z, Reade M, Hurn C et al. Fibrinogen Early In Sever Trauma study (FEISTY): results from an Australian multicentre randomised controlled pilot trial. *Crit Care Resusc* 2023;23:32–46.
119. Beynon C, Nofal M, Rizos T, Laible M, Sakowitz OW, Unterberg AW. Prothrombin complex concentrate for vitamin K antagonist reversal in traumatic intracranial haemorrhage. *J Clin Neurosci* 2020;79:197–202.
120. Tanaka KA, Shettar S, Vandyck K, Shea SM, Abuelkasem E. Roles of four-factor prothrombin complex concentrate in the management of critical bleeding. *Transfus Med Rev* 2021;35:96–103.
121. Kao T, Lee Y, Chang H. Prothrombin complex concentrate for trauma-induced coagulopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Acute Med* 2021;11:81–9.
122. Dunbar NM, Chandler WL. Thrombin generation in trauma patients. *Transfusion* 2009;49:2652–60.
123. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM) guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010;14:55.
124. Schöchl H, Voelckel W, Maegele M, Kirchmair L, Schlimp CJ. Endogenous thrombin potential following haemostatic therapy with 4-factor prothrombin complex concentrate: a 7-day observational study of trauma patients. *Crit Care* 2014;18:147.
125. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019;23:98.
126. Tauber H, Innerhofer N, von Langen D, Ströhle M, Fries D, Mittermayr M et al. Dynamics of platelet counts in major trauma: the impact of haemostatic resuscitation and effects of platelet transfusion—a sub-study of the randomised controlled RETIC trial. *J Clin Med* 2020;9:2420.
127. Miles MVP, Hicks RC, Parmer H, Brown C, Edwards A, Stewart K et al. Traumatic brain injury patients with platelet inhibition receiving platelet transfusion demonstrate decreased need for neurosurgical intervention and decreased mortality. *J Trauma Acute Care Surg* 2022;92:701–7.
128. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP et al. British committee for standards in haematology: guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2017;176:365–94.
129. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:005011.
130. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of haemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcaemia, anaemia, and hypothermia on functional haemostasis in trauma. *J Trauma* 2008;65:951–60.
131. Hall C, Nagengast AK, Knapp C, Behrens B, Dewey EN, Goodman A, Bommasamy A, Schreiber M. Massive transfusions and severe hypocalcaemia: an opportunity for monitoring and supplementation guidelines. *Transfusion* 2021;61:188–194.
132. Vasudeva M, Mathew JK, Fitzgerald MC, Cheung Z, Mitra B. Hypocalcaemia and traumatic coagulopathy: an observational analysis. *Vox Sang* 2020;115:189–95.
133. Matthey ZA, Fields AT, Nunez-Garcia B, Patel MH, Cohen MJ, Callcut RA et al. Dynamic effects of calcium on in vivo and ex vivo platelet behaviour after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;89:871–9.
134. Magnotti LJ, Bradburn EH, Webb DL, Berry SD, Fischer PE, Zarzaur BL et al. Admission ionized calcium levels predict the need for multiple transfusions: a prospective study of 591 critically ill trauma patients. *J Trauma* 2011;70:391–5.
135. Giancarelli A, Birrer KL, Alban RF, Hobbs BP, Liu-DeRyke X. Hypocalcaemia in trauma patients receiving massive transfusion. *J Surg Res* 2016;202:182–7.
136. Lehmann M, Wallbank AM, Dennis KA, Wufsus AR, Davis KM, Rana K et al. On-chip recalcification of citrated whole blood using a microfluidic herringbone mixer. *Biomicrofluidic*. 2015;9:064106.

137. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011;9:1705–12.
138. Edavettal M, Rogers A, Rogers F, Horst M, Leng W. Prothrombin complex concentrate accelerates international normalized ratio reversal and diminishes the extension of intracranial haemorrhage in geriatric trauma patients. *Am Surg* 2014;80:372–6.
139. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial haemorrhages. *Am J Med* 2007;120:700–5.
140. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral haemorrhage. *JAMA* 2015;313:824–36.
141. Steiner T, Poli S, Griebel M, Hüsing J, Hajda J, Freiberger A et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016;15:566–73.
142. Hunt BJ, Levi M. Urgent reversal of vitamin K antagonists. *BMJ* 2018;360:5424.
143. Brekelmans MPA, van Ginkel K, Daams JG, Hutten BA, Middeldorp S, Coppens M. Benefits and harms of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist associated bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2017;44:118–29.
144. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost* 2006;4:1853–63.
145. Peyko V, Shams D, Urbanski R, Noga J. 4-factor prothrombin complex concentrate administration via intraosseous access for urgent reversal of warfarin. *J Emerg Med* 2019;57:82–4.
146. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) March 2013. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:382–93.
147. Willekens G, Studt J, Mendez A, Alberio L, Fontana P, Willemin WA et al. A universal anti-Xa assay for rivaroxaban, apixaban, and edoxaban measurements: method validation, diagnostic accuracy and external validation. *Br J Haematol* 2021;193:1203–12.
148. Seyve L, Richarme C, Polack B, Marlu R. Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thromboelastometry (ROTEM). *Int J Lab Hematol* 2018;40:84–93.
149. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131–41.
150. Cohen AT, Lewis M, Connor A, Connolly SJ, Yue P, Curnutte J et al. Thirty-day mortality with andexanet alfa compared with prothrombin complex concentrate therapy for life-threatening direct oral anticoagulant-related bleeding. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2022;3:12655.
151. Benz AP, Xu L, Eikelboom JW, Middeldorp S, Milling TJ Jr, Crowther M et al. Andexanet alfa for specific anticoagulation reversal in patients with acute bleeding during treatment with edoxaban. *Thromb Haemost* 2022;122:998–1005.
152. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015;386:680–90.
153. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–20.
154. Athavale A, Jamshidi N, Roberts DM. Incomplete responses to the recommended dose of idarucizumab: a systematic review and pharmacokinetic analysis. *Clin Toxicol (Phila)* 2020;58:789–800.
155. Yang Z, Ni J, Long Z, Kuang L, Gao Y, Tao S. Is hip fracture surgery safe for patients on antiplatelet drugs and is it necessary to delay surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2020;15:105.
156. Fiorelli EM, Bozzano V, Bonzi M, Rossi SV, Colombo G, Radici G et al. Incremental risk of intracranial haemorrhage after mild traumatic brain injury in patients on antiplatelet therapy: systematic review and meta-analysis. *J Emerg Med* 2020;59:843–55.
157. Colombo G, Bonzi M, Fiorelli E, Jachetti A, Bozzano V, Casazza G et al. Incidence of delayed bleeding in patients on antiplatelet therapy after mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2021;29:123.
158. Brolliar SM, Moore M, Thompson HJ, Whiteside LK, Mink RB, Wainwright MS et al. A qualitative study exploring factors associated with provider adherence to severe paediatric traumatic brain injury guidelines. *J Neurotrauma* 2016;33:1554–60.
159. Harwayne-Gidansky I, Askin G, Fein DM, McNamara C, Duncan E, Delaney K et al. Effectiveness of a simulation curriculum on clinical application: a randomised educational trial. *Simul Healthc* 2022;17:71–7.
160. Lee JC, Rittenhouse K, Bupp K, Gross B, Rogers A, Rogers FB et al. An analysis of brain trauma foundation, traumatic brain injury guideline compliance and patient outcome. *Injury* 2015;46:854–8.
161. Stein P, Spahn GH, Müller S, Zollinger A, Baulig W, Brüesch M et al. Impact of city police layperson education and equipment with automatic external defibrillators on patient outcome after out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;118:27–34.