



■ NARRATIVE REVIEW ARTICLE

Early Goal-Directed Hemostatic Therapy for Severe Acute Bleeding Management in the Intensive Care Unit: A Narrative Review

Tomaz Crochemore, MD,*†‡ Klaus Görlinger, MD,§|| and Marcus Daniel Lance, MD, PhD¶

**Ранняя целенаправленная гемостатическая терапия при
лечении тяжелого острого кровотечения в отделении
интенсивной терапии: обзор
Перевод В.С. Гороховского**



Ранняя целенаправленная гемостатическая терапия при лечении тяжелого острого кровотечения в отделении интенсивной терапии: обзор

Tomaz Crochemore , Klaus Görlinger , Marcus Daniel Lance

Аннотация

Это описательный обзор опубликованных фактических данных по лечению кровотечений у пациентов в критическом состоянии в различных клинических условиях в отделении интенсивной терапии (ОРИТ). Мы стремились описать подход “Десяти шагов” к ранней целенаправленной гемостатической терапии (РЦНГТ) с использованием исследований на месте оказания медицинской помощи (РОСТ – point-on-care testing), концентратов факторов свертывания крови и гемостатических препаратов в соответствии с индивидуальными потребностями каждого пациента. Мы искали публикации в Национальной медицинской библиотеке MEDLINE, касающиеся ведения пациентов в критическом состоянии с кровотечениями в различных условиях отделения интенсивной терапии. Также был проведен поиск библиографий включенных статей для выявления дополнительных соответствующих исследований. Были проанализированы англоязычные систематические обзоры, мета-анализы, рандомизированные исследования, наблюдательные исследования и отчеты о случаях заболевания. Были качественно оценены данные, относящиеся к методологии исследования, популяции пациентов, стратегии ведения кровотечения и клиническим исходам. Согласно систематическим обзорам и метаанализам, РЦНГТ, проводимая с помощью вязкоэластических тестов (ВЭТ), была связана с сокращением использования трансфузий, улучшением заболеваемости и исходов у пациентов с активным кровотечением. Кроме того, литературные данные показали повышенный риск серьезных побочных эффектов и неблагоприятных клинических исходов при ненадлежащем профилактическом использовании компонентов крови для коррекции измененных традиционных исследований гемостаза. Наконец, проспективные рандомизированные контролируемые исследования указывают на роль целенаправленного введения фибриногена для уменьшения кровотечения и количества переливаемых эритроцитов (ЭСК-эритроцит-содержащие компоненты крови) с потенциалом снижения смертности. В заключение, лечение тяжелого острого кровотечения в отделении интенсивной терапии по-прежнему является серьезной проблемой для врачей интенсивной терапии. Организованный и последовательный подход к пациенту с кровотечением под руководством РОСТ позволяет быстро и эффективно контролировать кровотечение за счет рационального использования компонентов крови и гемостатических препаратов, поскольку ВЭТ может выявлять специфические нарушения свертываемости крови в режиме реального времени, направляя гемостатическую терапию концентратами факторов свертывания крови и гемостатическими препаратами с индивидуальными целями.



Ранняя целенаправленная гемостатическая терапия при лечении тяжелого острого кровотечения в отделении интенсивной терапии: обзор

Оптимизация ведения кровотечения в отделении интенсивной терапии

Ранняя целенаправленная гемостатическая терапия (РЦНГТ) нацелена на коагулопатии, такие как кровотечение и тромбоз, у пациентов с тяжелым кровотечением в отделении интенсивной терапии (ОИТ)



Обзор по применению РЦНГТ



Тесты Point-Of-Care



Концентраты факторов свертывания



Персонализированные гемостатические препараты

Десять шагов: РЦНГТ на основании вязко-эластических тестов



1 ABC-Подход: дыхательные пути, газообмен, гемодинамика



2 Оптимизация тканевой перфузии и оксигенации



3 Ведение анемии. Рестриктивная тактика трансфузии ЭСК



4 Создание благоприятного биохимического окружения



5 Идентификация источника кровотечения



6 РЦНГТ вместо либеральной стратегии трансфузии



7 Транексамовая кислота и введение фибриногена



8 Коагуляционные тесты



9 Тесты функции тромбоцитов



10 Прямые оральные антикоагулянты

Преимущества

- ✓ Динамическая оценка свертывания крови в реальном времени
- ✓ Быстрое выявление нарушений свертывания крови
- ✓ Уменьшение кровотечения и необходимости переливания крови
- ✓ Улучшение исходов и заболеваемости

Исходы зависят:



Диагностическая эффективность и точность РОСТ



Избегание нецелесообразного переливания крови



Профилактика осложнений и затрат, связанных с переливанием крови

Подход «Десять шагов» снижает трансфузию крови и улучшает результаты лечения пациентов в критическом состоянии с активным кровотечением.



Кровотечение и тромбоз являются частыми осложнениями в отделении интенсивной терапии (ОИТ), ставящими под угрозу клинический исход пациентов.¹ Среди них основной причиной смерти в мире является тромбоз. Тем не менее, существует обеспокоенность по поводу риска кровотечения у пациентов, у которых имеются патологические результаты обычных тестов на свертываемость крови (ССТs – традиционные коагуляционные тесты).² По этой причине профилактическое переливание аллогенных компонентов крови по-прежнему проводится очень часто, даже при отсутствии кровотечения. Однако переливание крови связано с опасными для жизни нежелательными явлениями.³ В этом обзоре литературы мы стремились описать важнейшие аспекты подхода к пациентам с тяжелым острым кровотечением в отделении интенсивной терапии, уделяя особое внимание важности исследования на месте оказания медицинской помощи (РОСТ) для раннего выявления коагулопатии и проведения ранней целенаправленной гемостатической терапии (РЦНГТ) с использованием концентратов факторов свертывания крови и гемостатических препаратов.

ГЕМОСТАЗ

Гемостаз учитывает взаимосвязь физических, клеточных и биохимических процессов и включает активацию белков свертывания, ингибиторов, тромбоцитов и компонентов сосудистой стенки с образованием тромба в месте повреждения сосуда, предотвращая или останавливая кровотечение.⁴ Гемостаз - это взаимодействие между эндотелием, первичным гемостазом, системой прокоагулянтов, естественными ингибиторами свертывания, а также фибринолитической и антифибринолитической системами (см. дополнительные материалы).⁵ В современном понимании клеточная модель свертывания заменяет традиционную “каскадную” или “водопадную модель” и предполагает, что коагуляция происходит на поверхности клеток в четырех последующих стадиях (иницирование, усиление, распространение и стабилизация).⁶ Признание роли клеточной поверхности в образовании тромба позволяет комплексно понять динамические механизмы гемостаза в сосудистой системе.⁷ Биохимическая среда, определяемая рН, температурой и Ca^{2+} , имеет решающее значение для образования тромбина и сгустка. Каскад



свертывания крови также подавляется физиологической инактивацией факторов свертывания.⁸ Природные ингибиторы, состоящие из антитромбина (АТ), протеина С и его кофактора протеина S, а также ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), играют регулируемую роль в активности прокоагулянтов, ограничивая таким образом образование тромба (дополнительные материалы, рисунки 1 и 2).⁸⁻¹¹ Фибринолиз представляет собой ферментативный процесс, который растворяет фибриновый сгусток до продуктов распада фибрина (FDP и D-димеры) плазмином во время активации каскада свертывания, ограничивая размер и протяженность сгустков (дополнительные материалы, рисунок 3)⁵

Серьезный дефицит только одного фактора свертывания (<10%), например, фактора VII (FVII), может быть связан с кровотечением.⁹ Следовательно, кровотечение у пациентов в критическом состоянии чаще всего имеет многофакторную этиологию.^{10,11} Фактически, наличие кровотечения будет возникать в результате дисбаланса различных путей, обеспечивающих гемостаз, включая факторы свертывания, естественные ингибиторы, фибринолиз и эндотелий. Для правильного подхода к пациентам с коагулопатией важно использовать диагностический инструмент, позволяющий в режиме реального времени оценивать клеточный компонент, биохимические явления и весь процесс образования тромба, а также функцию тромбоцитов.¹²

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Обычные тесты на свертываемость крови

Протромбиновое время (РТ), международное нормализованное отношение (INR) и активированное частичное тромбопластиновое время (аРТТ) являются важными тестами для мониторинга применения антикоагулянтных препаратов, таких как варфарин и гепарин.¹³ Но при этом данные классические коагуляционные тесты являются плохими предикторами кровотечения у пациентов в критическом состоянии.¹⁴ Эти тесты проводят в плазме при стандартизированной температуре 37 ° С. Из-за удаления клеточной фракции в них не учитывается роль клеток крови и тромбоцитарного



компонента.¹⁵ Кроме того, невозможно определить, получают ли они доступ только к первым 5% процесса образования тромбина,¹⁶ и фибринолизу.

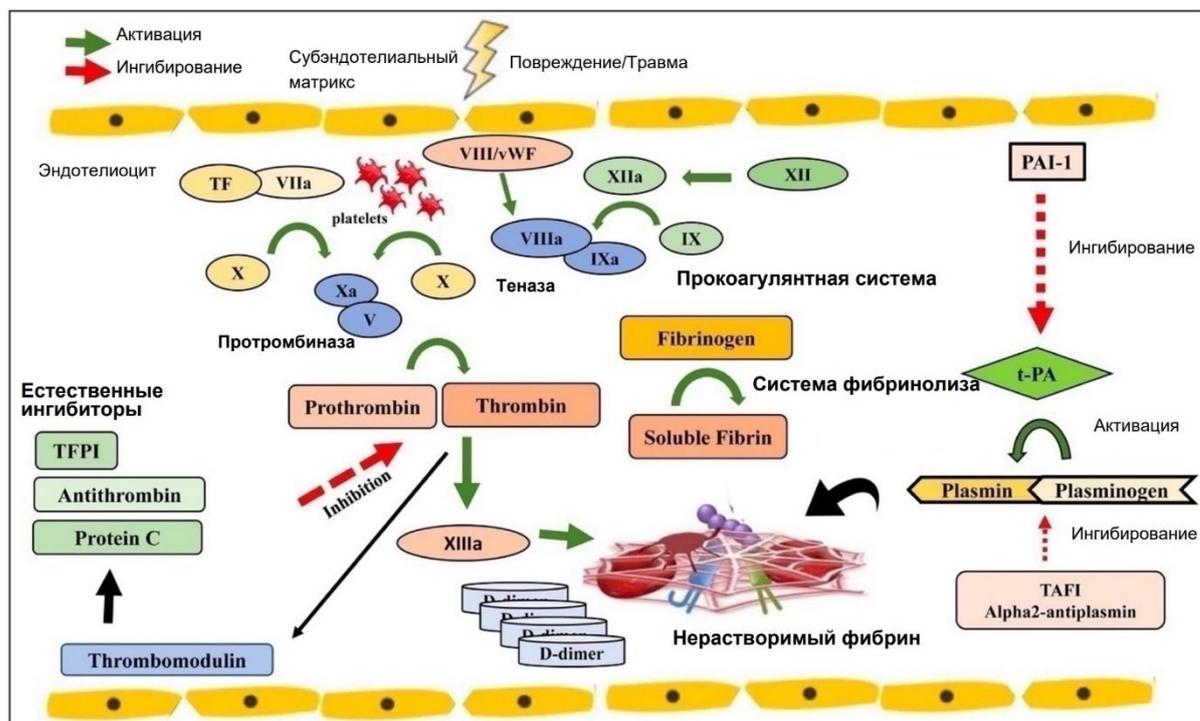


Рисунок 1. Гемостаз. PAI-1 обозначает ингибитор активатора плазминогена типа 1; TAFI, ингибитор активируемого тромбином фибринолиза; TF, тканевой фактор; TFPI, ингибитор пути тканевого фактора; t-PA, тканевой активатор плазминогена; vWF, фактор фон Виллебранда

Вязко-эластические тесты (ВЭТ)

ВЭТ обеспечивает быстрое и всестороннее графическое представление динамики всего процесса образования сгустка и лизиса, которое может быть оценено и пересмотрено на месте оказания медицинской помощи. Этой технологии более 70 лет; однако в последние годы значительно увеличилось количество исследований, посвященных использованию ВЭТ при острых критических кровотечениях. В настоящее время рекомендации по внедрению алгоритмов, основанных на ВЭТ, являются неотъемлемой частью концепции менеджмента крови пациента (МКП) и рекомендуют использовать ВЭТ при диагностике травма-индуцированной коагулопатии (ТИК), а также для руководства гемостатическими вмешательствами при периперационном кровотечении. Основные изученные технологии включают ротационную тромбоэластометрию (ТЕМ, Tem Innovation GmbH) и тромбоэластографию (ТЕГ, Haemonetics Corporation). Однако совсем недавно на рынке был представлен анализатор Quantra (HemoSonics LLC), основанный на



сонореометрии, и система ClotPro (enicor GmbH; Haemonetics Corporation), основанная на тромбэластометрии.^{20,21}

Тромбэластография и тромбэластометрия

Метод ТЭГ был впервые описан Хельмутом Хартертом (Helmut Hartert) в 1948 году для оценки функции системы свертывания крови.¹⁷ Первое коммерческое поколение современных ВЭТ устройств, TEG5000, было очень чувствительным к взбалтыванию и, следовательно, требовало особых условий в лаборатории, чтобы избежать артефактов.¹⁸ Кроме того, позже были разработаны тесты с тканевым фактором (TF) в качестве активатора и дополнительными добавками (такими как ингибиторы тромбоцитов или апротинин) для более специфических диагностических тестов.¹⁹

Ротационная тромбэластометрия, включая ротационную тромбэластометрию (ROTEM) 05, *гамма* и *дельта*, была разработана в середине 1990-х годов для оценки вязко-эластических изменений крови в течение всего периода образования тромба. ROTEM 05, *гамма* и *дельта* представляют собой полуавтоматизированные устройства с современным программным обеспечением, состоящие из 4 встроенных каналов, электронной пипетки, реагентов с цветовой маркировкой и графики (темограмм).²⁰ В настоящее время ROTEM *sigma* представляет собой полностью автоматизированное устройство с 2 различными картриджами, позволяющее брать образцы из закрытых пробирок без пипетирования или ручного обращения с реактивами. Автоматизация тестирования сокращает технические погрешности и позволяет избежать ошибок при пипетировании. В клинической практике используются пять реагентов, позволяющих быстро идентифицировать специфические нарушения свертывания крови: EXTEM (активация внешнего пути с помощью TF и нейтрализация гепарина полибренном), INTEM (активация внутреннего пути с помощью эллаговой кислоты), FIBTEM (устранение вклада тромбоцитов в упругость сгустка с помощью цитохалазина D), HEPTEM (устранение эффектов гепарина с помощью гепариназы), и APTEM (устранение гиперфибринолиза апротинином). Дефицит фактора свертывания крови, гипофибриногенемия, снижение вклада тромбоцитов в упругость тромба,



гиперфибринолиз, остановка фибринолиза, гепариноподобные эффекты, передозировка протамина и пероральных антикоагулянтов могут быть быстро выявлены у постели больного.^{12,21-24}

Как и другие ВЭТ приборы, ROTEM не обеспечивает всестороннего или чувствительного отражения болезни Виллебранда (VWD) или нарушения агрегации тромбоцитов.^{25,26} Ограничения ВЭТ включают отсутствие эндотелия и кровотока, поскольку тесты проводятся на цельной крови с низким напряжением сдвига.²⁰ Но ВЭТ является краеугольным камнем концепции РЦНГТ, поскольку она обеспечивает глобальный доступ ко всему процессу образования сгустка в режиме реального времени, от инициации образования сгустка до его лизиса. ROTEM не только позволяет сократить время выполнения операции по сравнению с CCTS, что приводит к более раннему выявлению коагулопатии в течение 5 минут, но также было показано, что анализы ROTEM, такие как FIBTEM, превосходят традиционные коагуляционные тесты, такие как концентрация фибриногена в плазме, для прогнозирования кровотечения и переливания крови в различных клинических условиях.³¹ За последние годы несколько учреждений перешли на полностью автоматизированные ВЭТ приборы, такие как ROTEM sigma, TEG6s или Quantra., особенно при использовании в контексте РОСТ.³²

Примечательно, что алгоритмы ТЭГ и ROTEM соответствуют разным концепциям интерпретации результатов и клиническим стратегиям ведения кровотечения, помимо технических различий и разных составов анализов. В этом обзорном документе мы сосредоточимся на концепции РЦНГТ для лечения тяжелого острого кровотечения на основе алгоритмов тромбоэластометрии.^{15,24,33,34}

Было показано, что ВЭТ эффективен в снижении кровотечения, потребности в переливании крови, частоты осложнений и затрат на медицинское обслуживание в периоперационных условиях.¹² Систематические обзоры и мета-анализы продемонстрировали растущее количество доказательств, особенно в кардиохирургии, трансплантации печени, травмах, а в последнее время и при послеродовом кровотечении (РРН), как полезного инструмента для лечения тяжелых острых кровотечений, позволяющего рационализировать использование компонентов крови.^{27,28} Терапевтические альтернативы



переливанию, такие как гемостатические препараты, антифибринолитики и концентраты факторов свертывания, снизили частоту побочных эффектов, связанных с к аллогенным компонентам крови, таким как перегрузка кровообращения, связанная с переливанием (ТАСО), острое повреждение легких, связанное с переливанием (ТРАЛІ), и иммуномодуляция, связанная с переливанием (ТРИМ), при внутрибольничных инфекциях.^{38,39} В ретроспективном когортном исследовании наблюдалось снижение использования препаратов крови и уменьшение инфекций у пациентов с тяжелыми ожогами при лечении, основанном на целенаправленном алгоритме свертывания крови.²⁹ Систематический обзор с метаанализом, опубликованный в 2017 году Wikkelsø и соавторов показал значительное снижение смертности при использовании алгоритмов TEG или ROTEM по сравнению с любым сравнением смертности при более длительном наблюдении (3,9% против 7,4%).³⁰ Это соответствует относительному снижению риска на 48% в пользу переливания крови под управлением TEG или ROTEM. Эти результаты были подтверждены последним метаанализом, опубликованным Santos и соавторами³⁶, на основе 21 рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), включавшего 8900 участников: относительный риск (RR) смертности в исследованиях ROTEM 0,48 ($P = 0,09$), в исследованиях TEG 0,71 ($P = 0,15$) и для ROTEM и TEG вместе 0,64 ($P = 0,03$).³¹

Другие ВЭТ приборы

Платформа Quantra представляет собой устройство на основе картриджа, которое использует ультразвук для характеристики динамических изменений вязкоупругих свойств крови во время образования тромба.²⁰ В настоящее время существует ограниченное количество исследований, посвященных взаимозаменяемости параметров VET.³²

ClotPro - это новейшее устройство, в котором используется модифицированный вязко-эластический тест на свертываемость крови, основанный на общепринятом технологическом принципе ROTEM "чашка-и-штифт".²¹ Эта технология оснащена системой наведения с двумя опорами, 6 каналами мультитестирования и 8 различными анализами. Некоторые анализы



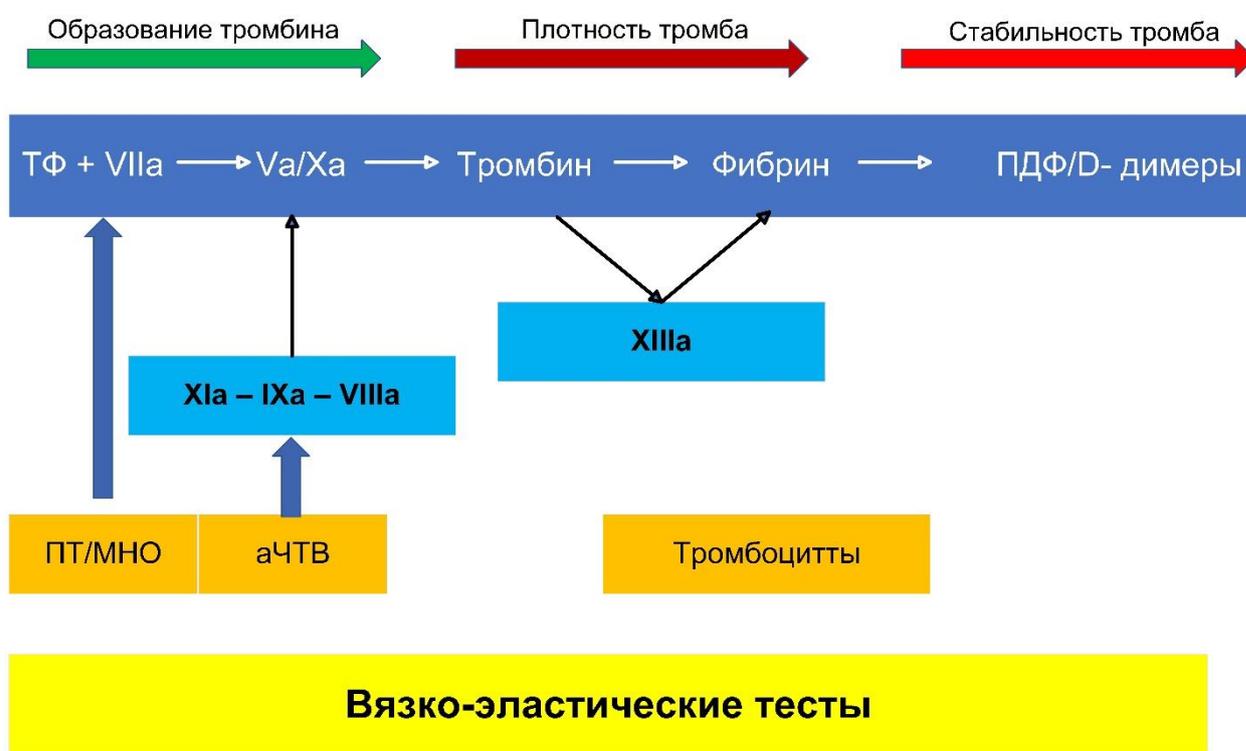
сопоставимы с обычно используемыми анализами ROTEM (например, внешний тест [EX-test], тест на фибриноген [FIB-test], тест на апротинин [AP-test], внутренний тест [IN-test], тест на гепариназу [HEP-test] и нативный тест [NA-test]). Специально для выявления и дифференциации прямых пероральных антикоагулянтов (DOAC) были разработаны дополнительные тесты: тест на яд гадюки Рассела (RVV-тест) и экариновый тест (ECA-тест). Анализ тканевого активатора плазминогена содержит рекомбинантный тканевой активатор плазминогена и может использоваться для выявления нарушения фибринолиза и фибринолитической резистентности.^{43,44} Как и ROTEM, *delta*, ClotPro - полуавтоматический ВЭТ анализатор, требующий пипетирования. Его клиническое применение было основано на исследованиях с использованием хорошо зарекомендовавших себя значений отсечки ROTEM, которые, возможно, придется адаптировать к ClotPro.³³⁻³⁵

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Для лучшей интерпретации гемостаза у постели больного и поддержки принятия решений по оптимальной гемостатической терапии мы предлагаем функциональную классификацию свертывания, основанную на физиологии, в 3 фазы: образование тромбина, упругость сгустка и стабилизация сгустка (рисунок (рис. 2).2). Выработка тромбина определяется ферментативными факторами свертывания и может быть изменена биохимической средой, антикоагулянтами, ингибиторами и дефицитом факторов свертывания. Эта фаза представлена параметром СТ (clot time - временем свертывания) в ROTEM.¹² Плотность сгустка определяется полимеризацией фибрина, агрегацией тромбоцитов и взаимодействием тромбоцитов с фибрином. Это может быть изменено фактором XIII (FXIII) и коллоидами.^{12,36-40} Эта фаза может быть изменена дефицитом любого из этих компонентов и соответствует ранним (амплитуда через 5 или 10 минут после СТ: A5 и A10) и поздним параметрам упругости сгустка (максимальная упругость сгустка: MCF - maximal clot firmness) в ROTEM.¹² Стабилизация сгустка определяется фибринолизом, фактором FXIII, и опосредованной тромбоцитами ретракции сгустка, и представлена максимальным лизисом (МЛ), временем начала лизиса



(LOT – lysis onset time) и индексом лизиса через 30, 45 и 60 минут после СТ (LI30, LI45 и LI60).^{12,41-44} FIBTEM – наиболее чувствительный и специфичный анализ для выявления гиперфибринолиза.⁴⁵⁻⁴⁷ Комбинация EХТЕМ (чувствительна к фибринолизу и ретракции тромбоцитарного сгустка), FIBTEM (не чувствительна к ретракции тромбоцитарного сгустка, но очень чувствительна к фибринолизу) и APTEM (не чувствительна к фибринолизу, но чувствительна к ретракции тромбоцитарного сгустка) может использоваться для проведения различия между гиперфибринолизом и ретракцией сгустка, опосредованной тромбоцитами.^{25,26,55,56} К счастью, последнее не связано с кровотечением и не требует терапии антифибринолитиками.^{57,58}



Физиология коагуляции, оцененная VET

Рисунок 2. Функциональная классификация коагуляции. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПДФ — продукты деградации фибрина; МНО — международное нормализованное отношение; ПВ — протромбиновое время; ТФ — тканевой фактор; ВЭТ — вязкоэластическое тестирование.

ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Основываясь на физиологии гемостаза, патофизиологии различных заболеваний, а также на использовании ВЭТ для мониторинга гемостаза и руководства гемостатической терапией при тяжелом остром кровотечении, мы



предлагаем концепцию “Десяти шагов” для лечения тяжелого острого кровотечения в отделении интенсивной терапии, включая алгоритм РЦНГТ для поддержки врачей в принятии решений (рисунок (Рис. 33).

Десять шагов

Мы предлагаем следующий подход “десять шагов” (рисунок (Рис. 4):

1. АВС: Обеспечение дыхательных путей, циркуляции крови и кровообращения пациента (подача кислорода, сосудистый доступ и реанимация с ограниченным объемом).
2. Тканевая перфузия и оксигенация: оптимизация параметров перфузии и реанимация внутрисосудистого объема с помощью кристаллоидов и эритроцитов. Целевое среднее артериальное давление (САД) > 65 мм рт. ст., лактат $< 2-4$ ммоль / л, диурез $> 0,5$ мл / кг / ч. Лактат крови рассматривается как чувствительный тест для оценки степени тканевой гипоперфузии: если результаты по лактату недоступны, в этом контексте может быть использован дефицит оснований. В некоторых случаях, таких как варикозное кровотечение или активное артериальное кровотечение, может потребоваться допустимая гипотензия до хирургического или интервенционного гемостаза. Следует избегать введения больших объемов кристаллоидов и коллоидов, поскольку это связано с дилуционной коагулопатией, которая может привести к неблагоприятным исходам, связанным с переливанием крови и отеком тканей.⁵⁹ Европейское руководство по терапии у пациентов с гипотензией из-за кровотечения, вызванного травмой, рекомендует в идеале сбалансированные кристаллоидные растворы.
3. Лечение анемии: Для большинства стабильных пациентов рекомендуется стратегия ограничительной трансфузии (эритроцитарный триггер гемоглобина [Hb] < 70 г/л). Переливание эритроцитов должно выполняться на основе предполагаемого объема кровопотери во время активного кровотечения.^{48,49} При геморрагическом шоке с нестабильностью гемодинамики следует учитывать, что эритроциты имеют фундаментальное значение для механизма гемостаза при маргинализации тромбоцитов к стенке сосуда.⁵⁰⁻⁵² Следует запросить две единицы эритроцитов (4 единицы в случае массивного кровотечения) и типирование крови.



4. Недавний кокрейновский обзор, опубликованный в 2021 году, о пороговых значениях переливания эритроцитов предполагает, что аллогенной гемотрансфузии эритроцитов можно избежать у большинства пациентов с пороговыми значениями Hb от 70-80 г/л даже если доказательства снижения смертности при рестриктивной стратегии переливания крови по сравнению с либеральной ограничены.⁶⁴ Примечательно, что опубликованный в 2017 году метаанализ, сравнивающий рестриктивную стратегию переливания крови при желудочно-кишечных кровотечениях с либеральной стратегией, показал, что ограничительное переливание крови ассоциируется с более низким риском смертности от всех причин.⁶⁵
5. Биохимическая среда. После выявления клинически значимого кровотечения “благоприятная” среда обязательна для надлежащего образования тромбина и сгустков. Гипотермия вызывает коагулопатию из-за нарушения агрегации тромбоцитов и снижения активности ферментов в каскаде свертывания крови. Анемия, ацидемия, гипокальциемия также должны быть оперативно скорректированы.⁶⁶ Гипокальциемию можно скорректировать введением глюконата Ca^{2+} или хлорида Ca^{2+} с концентрацией ионизированного Ca^{2+} от 4,7 до 5,2 мг / дл (1,17–1,30 ммоль /л) в качестве целевого препарата. Краеугольным камнем лечения ацидемии является противошоковая терапия путем коррекции гиповолемии кристаллоидами и эритроцитами, а также коррекция ацидоза перед гемостатическими вмешательствами введением бикарбоната натрия 8,4% (целевой показатель pH > 7,35). Чтобы избежать или скорректировать гипотермию, (повторно) согрейте пациента с помощью теплых вливаний и трансфузий, тепловых одеял, конвективной согревающей терапии и повышения температуры в помещении.
6. Источник кровотечения: ВЭТ позволяет провести различие между коагулопатией или хирургическими причинами кровотечения.⁶⁷ При наличии “открытого сосуда” хирургический гемостаз является обязательным, включая ручную компрессию, зажимы, швы или интервенционную радиологию.^{53,68} В случае микрососудистого кровотечения ВЭТ может помочь выявить специфические нарушения свертываемости крови и может быть дополнен тестированием функции тромбоцитов (PFT).⁶⁹



7. РЦНГТ: рассмотрите возможность использования концентратов факторов свертывания крови и / или гемостатических препаратов вместо аллогенных компонентов крови, поскольку обильное переливание было связано с тяжелыми побочными эффектами.^{70–73}
8. Раннее введение транексамовой кислоты (ТХА) в течение первых 3 часов после травмы или родов при трамваиндуцированной коагулопатии и послеродовом кровотечении.^{74,75} Следует проводить ранний мониторинг концентрации фибриногена, а при наличии гипофибриногенемии следует вводить дополнительно концентрат фибриногена или криопреципитат.^{67,69}
9. Традиционные коагуляционные тесты: Следует выполнить общий анализ крови для оценки количества тромбоцитов, РТ / INR и aPTT для мониторинга антикоагулянтного эффекта, анти-Ха активности низкомолекулярного гепарина (НМГ). D-димер полезен для дифференциации диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) от других состояний, потенциально связанных с низким количеством тромбоцитов, низким уровнем фибриногена и длительным временем свертывания крови, например, при заболеваниях печени. Роль данных тестов в оценке эффектов ПОАК описана ниже.
10. Функциональные тромбоцитарные тесты (PFT) могут быть полезны для выявления эффектов антитромбоцитарных средств, антитромбоцитарных эффектов других препаратов, используемых у пациентов в критическом состоянии (например, бета-блокаторов, антагонистов Ca^{2+} , антибиотиков, антидепрессантов и анальгетиков), а также влияния травмы, сепсиса и устройств экстракорпорального восстановления на функцию тромбоцитов.^{76–81} Некоторые исследования предполагают, что ЭКМО и другие вспомогательные средства кровообращения могут влиять на функцию тромбоцитов. Ряд исследований показали что ВЭТ и функциональные тромбоцитарные тесты лучше предсказывает кровотечение, чем количество тромбоцитов.^{82–85}
11. ПОАК: Специальные анализы позволяют оценить эффекты ПОАК и внутривенных прямых ингибиторов тромбина, такие как анти-Ха активность (калиброванная для ривароксабана, аписабана и эдоксабана) и разбавленное тромбиновое время (dTT; анализ DTI) или время свертывания крови экарином (ЕСТ; хромогенный анализ анти-IIIa) для дабигатрана, аргатробана и бивалирудина.^{23,24,54–57} Также могут быть полезны стандартные и модифицированные тромбоэластометрические анализы.^{23,56–59,86–91}

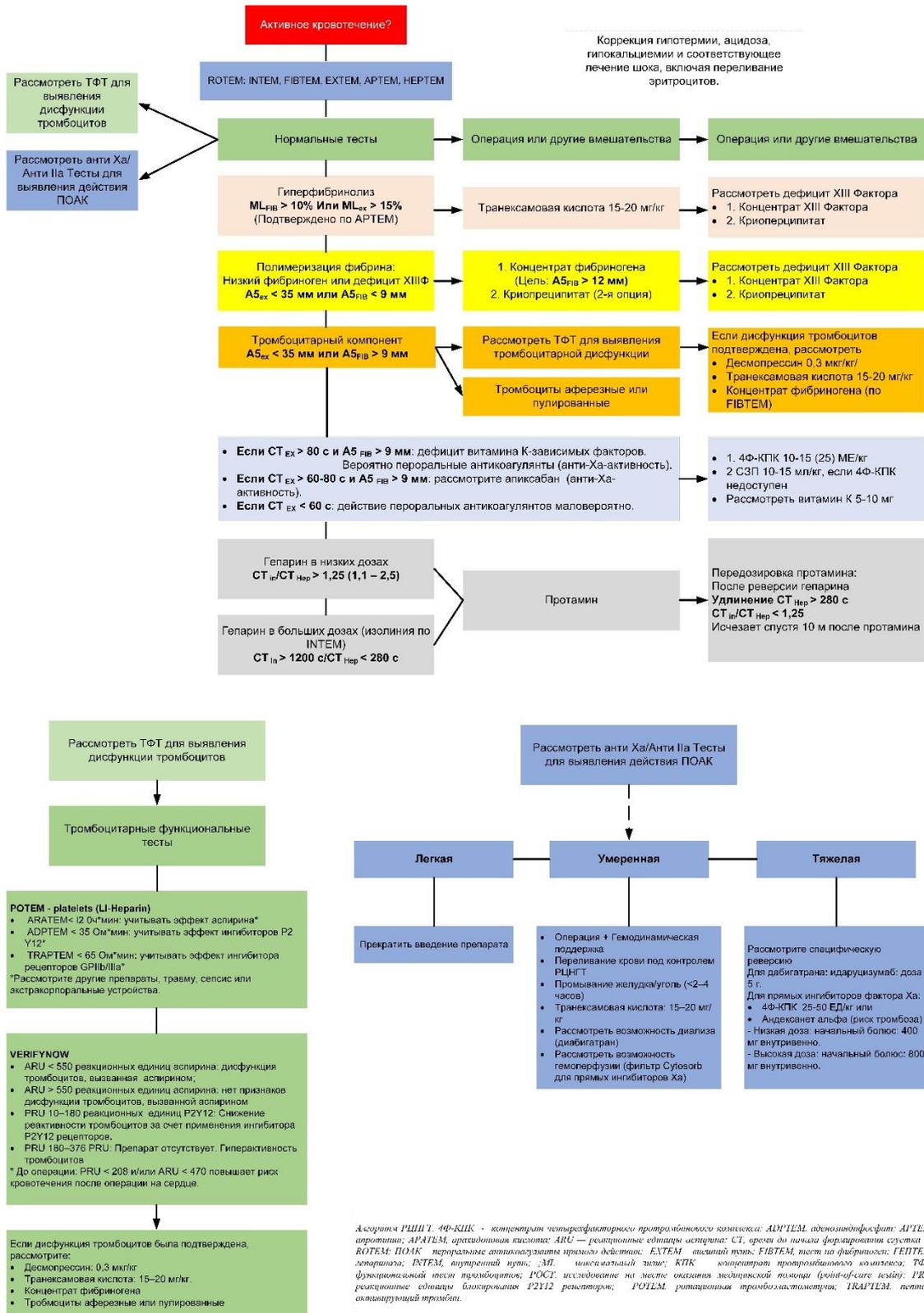


Рисунок 3 Алгоритм РЦНГТ. 4F-PCC обозначает четырехфакторный концентрат протромбинового комплекса; ADPTEM, аденозиндифосфат; APTEM, апротинин; APATEM, арахидоновая кислота; ARU, единицы реакции аспирина; CT, время свертывания крови; DDAVP, десмопрессин; DOACS, прямые пероральные антикоагулянты; EGDHT, ранняя целенаправленная гемостатическая терапия; EXTEM, внешний путь; FIBTEM, тест на фибриноген; HEPTEM, гепариназа; INTEM, внутренний путь; IV, внутривенный; ML, максимальный лизис; PCC, концентрат протромбинового комплекса; PFT, тест на функцию тромбоцитов; ПОСТ, тестирование на месте оказания помощи; PRU, единицы реакции P2Y12; RBC, эритроциты; ROTEM, ротационная тромбоэластометрия; TRAPTEM, тромбин-активирующий пептид.

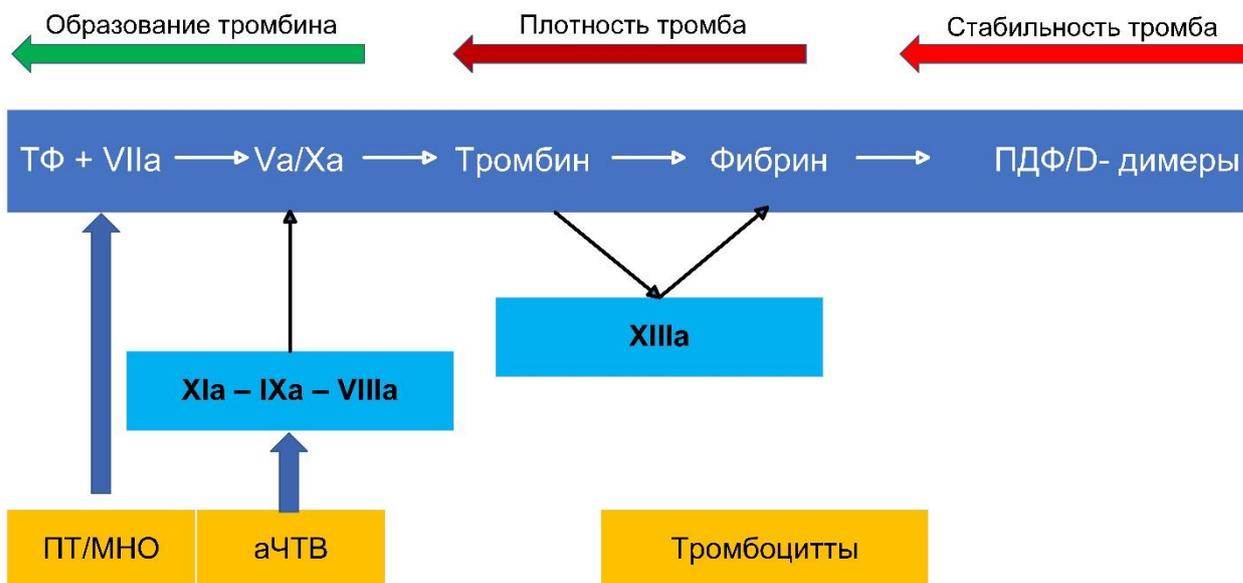


1. ABC: обеспечение проходимости дыхательных путей, дыхания и кровообращения пациента
2. Оптимизация перфузии тканей и оксигенации
3. Лечение анемии: целевой уровень Hb < 70 г/л - эритроциты 2 единицы (4 единицы в случае массивного кровотечения) и определение группы крови
4. Улучшение биохимической среды: ацидемия, гипотермия и гипокальциемия
5. Источник кровотечения: определение причины кровотечения (коагулопатия x хирургическое кровотечение) с использованием ВЭТ
6. РЦГНТ: концентраты факторов свертывания крови и гемостатические препараты под контролем ВЭТ вместо аллогенных компонентов крови
7. Раннее введение ТХА при травме и послеродовом кровотечении. При наличии гипофибриногенемии предпочтительно проводить добавление концентрата фибриногена или криопреципитата
8. Лабораторные анализы: традиционные тесты, количество тромбоцитов, активность анти-Ха для НМГ . D-димер при ДВС
9. Функция тромбоцитов: для оценки возможного эффекта антиагрегантных препаратов и дисфункции тромбоцитов из-за травмы, сепсиса, экстракорпоральных поддерживающих устройств и других препаратов
10. ПОАК: активность анти-Ха (калибровано для ривароксабана, аписабана и эдоксабана), анти-IIa (дабигатран, аргатробан и бивалирудин)

Рисунок 4. 10 шагов



«ОБРАТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ»



Вязко-эластические тесты

Обратное лечение

Рисунок 5. Обратное лечение. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПДФ — продукты деградации фибрина; МНО — международное нормализованное отношение; ПВ — протромбиновое время; ТФ — тканевой фактор.

После выявления коагулопатии следует рассмотреть индивидуальное лечение ретроградным способом в соответствии с концепцией расширенного обеспечения жизни при травме (ATLS) “сначала лечи то, что убивает первым” (рисунок (Рис. 5)).⁹² Соответственно, мы должны, во-первых, стабилизировать тромб путем блокирования гиперфибринолиза, во-вторых, улучшить вязкость тромба и, в-третьих, улучшить выработку тромбина. В этом случае порядок замены фактора может поставить под угрозу результат контроля кровотечения.

Первый шаг: стабилизация тромба (дополнительный рисунок 4.1):

Раннее применение антифибринолитических препаратов должно быть первой линией при эмпирическом подходе в течение 3 часов после травмы.^{74,75,93,94} Пациентам с кровотечениями после травмы ТХА следует вводить как можно скорее в течение 3 часов после травмы, не дожидаясь результатов ВЭТ, предпочтительно по дороге в больницу. Рекомендуемая



нагрузочная доза составляет 1 г, вводимую в течение 10 минут, с последующей внутривенной инфузией 1 г через 8 часов.^{67,74}

При массивном кровотечении возмещение FXIII концентратом фактора XIII или криопреципитатом может улучшить стабилизацию тромба после приема антифибринолитиков.^{95,96}

Второй этап: укрепление сгустка крови (дополнительный рисунок 4.2):

Фибриноген и тромбоциты а также FXIII рассматривались как основные факторы, определяющие упругость тромба. Фибриноген играет несколько ключевых ролей в поддержании гемостаза. Он является субстратом для свертывания крови. Его превращение в мономеры фибрина под действием тромбина и последующая полимеризация в сшитую фибриновую сеть под действием FXIII необходимы для формирования стабильного сгустка. Фибриноген является первым фактором свертывания крови, который снижается до критического уровня 1,5-2 г / л при массивном кровотечении.^{97,98} При травмах низкий уровень фибриногена связан с повышением потребности в переливании крови и смертности.⁶⁰ Таким образом, добавление фибриногена следует проводить на ранней стадии, чтобы улучшить плотность сгустка и снизить потребность в переливании крови.⁹⁹⁻¹⁰¹ Триггер для введения фибриногена по данным тромбоэластометрии может варьироваться в зависимости от основной патологии. Хотя в кардиохирургическом сценарии считается, что FIBTEM A5 составляет <9 мм, некоторые исследования предполагают, что FIBTEM A5 составляет <7 мм при травмах и перипартальном кровотечении, а FIBTEM A5 - < 8 мм при трансплантации печени.^{12,61,62}

Свежезамороженная плазма (СЗП) содержит факторы свертывания и ингибиторы в физиологическом составе, но непредсказуемо низкой концентрации.¹⁰² Следовательно, даже больших объемов СЗП (10-15 мл / кг массы тела) недостаточно для устранения коагулопатии у пациентов с кровотечениями.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Этот подход связан с рядом осложнений, таких как ТАСО, TRALI и TRIM, синдром полиорганной дисфункции и внутрибольничная инфекция.¹⁰⁶⁻¹¹⁰ Текущие рекомендации рекомендуют



использовать лиофилизированный концентрат фибриногена или криопреципитат для восстановления концентрации фибриногена.^{67,69}

Хотя криопреципитат содержит более высокую концентрацию фибриногена, чем СЗП, он имеет некоторые общие с СЗП недостатки. Концентрация фибриногена не стандартизирована; переливание должно быть совместимо с кровью типа А, типа В, типа О или типа АВ; а приготовление криопреципитата требует больше времени для размораживания и пулирования.¹¹¹ Кроме того, это сопряжено с риском передачи вируса, также как и при трансфузии СЗП.¹¹² Концентрат фибриногена, напротив, получают из плазмы человека, пастеризуют, лиофилизируют и хранят при комнатной температуре, и его можно быстро восстановить в небольшом объеме и высокой концентрации. Поскольку он не требует набора типирования по группа крови или размораживания, его можно использовать немедленно, при этом снижается риск аллергических реакций, поскольку удаляются антитела.¹¹³ Данные литературы продемонстрировали роль концентратов фибриногена в приобретенной гипофибриногемии в различных условиях тяжелого острого кровотечения.^{114,115}

Плотность сгустка также может быть снижена из-за тромбоцитопении и / или тяжелой дисфункции тромбоцитов (дополнительный рисунок 4.3). Для выявления последнего в дополнение к ВЭТ могут быть проведены тромбоцитарные функциональные тесты. Следует рассмотреть концентраты тромбоцитов (доза: $0,7 \times 10^{11}$ на 10 кг массы тела у взрослых) при кровотечениях, связанных с наследственной или приобретенной дисфункцией (например, тромбастения Гланцмана или лекарственные эффекты) или при тромбоцитопении менее $50 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$.⁶³ В качестве попытки улучшить взаимодействие тромбоцитов и фактора фон Виллебранда (vWF), может рассматриваться десмопрессин (DDAVP; доза: 0,3–0,4 мкг кг⁻¹) - это вариант улучшения функции тромбоцитов, например, у пациентов с уремией. DDAVP индуцирует высвобождение vWF, улучшая адгезию / агрегацию тромбоцитов, и, как было показано, эффективен при лечении периоперационных кровотечений.¹¹⁶

Активность тромбоцитов может снижаться при приеме антитромбоцитарных препаратов, таких как аспирин, ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов и ингибиторы



гликопротеина IIb / IIIa, других широко используемых препаратов, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антибиотики, сердечно-сосудистые и гиполипидемические препараты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, а также при травмах, сепсисе и аппаратах экстракорпоральной поддержки.⁷⁶⁻⁸⁰ Для дальнейшей оценки функции тромбоцитов могут быть использованы такие методы, как *multiplate*, *ROTEM platelet* или *VerifyNow*. Учитывая низкое количество тромбоцитов, тромбоцитарные функциональные тесты следует интерпретировать с осторожностью, чтобы правильно выявить дисфункцию у пациента с активным кровотечением и помочь в планировании необходимости дальнейшего вмешательства. Примечательно, что переливания тромбоцитов могут причинить больше вреда, чем пользы пациентам с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) или внутримозговым кровоизлиянием, принимающих антитромбоцитарные препараты.^{72,117} В опубликованном в 2017 году мета-анализе оценивалось использование DDAVP для лечения дисфункции тромбоцитов и отмены антитромбоцитарных препаратов у пациентов, перенесших кардиохирургические операции. Введение DDAVP (0,3 мкг / кг) привело к снижению переливания эритроцитов на 25%, кровопотери на 23% по сравнению с контролем и снижению частоты повторных операций из-за кровотечения.¹¹⁸ Кроме того, ТХА приводит к улучшению функции тромбоцитов у пациентов, получавших антитромбоцитарные препараты.¹¹⁹ Дефицит фактора XIII может быть измерен с помощью ВЭТ не напрямую, а косвенно. У пациентов с постоянной низкой плотностью сгустка в FIBTEM после возмещения фибриногена может рассматриваться дефицит FXIII.^{48,49,120} Сниженные уровни EXTEM и FIBTEM MCF, но невысокие уровни EXTEM ML и APTEM ML связаны с дефицитом фактора XIII у пациентов с заболеваниями печени.³⁸ FXIII - трансклутаминаза плазмы, необходимая для нормального гемостаза на заключительной стадии каскада свертывания. Он отвечает за сшивание фибриновых волокон и последующее улучшение механической стабильности фибринового сгустка, а также его защиту от фибринолиза.¹²¹ В присутствии активируемых тромбоцитов FXIII защищает тромб от преждевременной деструкции путем сшивания α 2-антиплазмина с фибрином.^{50,122,123} FXIII



можно дополнить использованием криопреципитата или концентрата фактора XIII. Schlimp и соавторы¹²⁴ показали, что комбинация концентрата фибриногена и концентрата фактора XIII является высокоэффективной в повышении плотности фиброзного сгустка после гемодилюции.

Третий этап: фаза выработки тромбина

После принятия мер по стабилизации и приданию упругости сгустку будут предприняты усилия, направленные на улучшение выработки тромбина – в случае продолжающегося кровотечения.^{15,125–127} Нарушение выработки тромбина может быть результатом дефицита фактора свертывания крови или действия антикоагулянтов, и доступ к нему можно получить с помощью показателя CT ROTEM (Дополнительный цифровой контент, дополнительный рисунок 4.4).²⁸ Примечательно, что результаты CT ROTEM также могут быть продлены из-за тяжелой гипофибриногемии и в большинстве случаев могут быть нормализованы только введением фибриногена.^{15,128} Следовательно, пролонгированные результаты CT следует рассматривать только как триггер для СЗП или введения концентрата четырехфакторного протромбинового комплекса (4F-PCC) пациентам с кровотечениями с нормальной плотностью тромба FIBTEM. Добавление факторов свертывания крови может улучшить выработку тромбина и может быть осуществлено путем введения СЗП или 4F-PCC.^{69,126,129} 4F-PCC представляет собой концентрат фактора свертывания крови человека, полученный методом ионообменной хроматографии с вирусной инактивацией, и содержит витамин К-зависимые факторы свертывания крови и ингибиторы: фактор II, VII, IX, X, а также AT, белки C, S, Z и гепарин. Одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (FDA) показанием является прекращение действия антагонистов витамина К (VKA), тогда как в Европе он одобрен для профилактики и терапии кровотечений, вызванных дефицитом витамин-К-зависимых факторов.^{130,131} 4F-PCC имеет ряд преимуществ перед FFP в устранении VKA. Это инактивированный вирусом, пастеризованный, нанофильтрованный, лиофилизированный порошок, стандартизированный по активности фактора IX, с активностью фактора в 25 раз выше по сравнению с плазмой. Его можно использовать в небольших объемах. Реверсия происходит



в течение нескольких минут после введения 4F-PCC.^{132–134} СЗП необходимо размораживать и даже переливания больших объемов часто недостаточно для коррекции МНО.^{134,135}

После выявления гепариновой активности (экзогенный нефракционированный гепарин или эндогенный гепариноподобный эффект) с помощью СТ-соотношения INTEM / HEPTM выше 1,25 при наличии острого кровотечения может быть рассмотрено введение протамина для устранения этого эффекта (дополнительный рисунок 4.5).^{28,136}

Ограничения ВЭТ включают низкую чувствительность к дисфункции тромбоцитов.²⁵ Соответственно, дополнительно могут использоваться устройства для оценки функции тромбоцитов, такие как Multiplate, ROTEM *platelet* или VerifyNow. Эти тесты позволяют дифференцировать эффекты различных антитромбоцитарных препаратов. Изменения, обнаруженные в этих тестах, могут указывать на необходимость переливания концентрата тромбоцитов, введения DDAVP или ТХА.

ВЕДЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ВЫЗВАННОГО ПОАК

При наличии продолжающегося кровотечения с нормальными результатами ROTEM (дополнительный рисунок 4.6), нормальные результаты тромбоцитарных функциональных тестов и исключение механических причин кровотечения, остаточный эффект ПОАК следует учитывать при измерении активности калиброванных Анти-Ха (для ривароксабана, Апиксабана и Эдоксабана), анти-Па или dTT (для Дабигатрана).^{27,28,137} Нормальные PT и aPTT исключают супратерапевтические концентрации ривароксабана и эдоксабана, но могут не полностью исключать клинически значимые концентрации препарата.

С другой стороны, при наличии удлинения СТ в EXTEM это изменение менее выражено для апиксабана, чем для ривароксабана и эдоксабана. Поэтому для выявления повышенного уровня апиксабана в плазме крови крайне важно измерять калиброванную активность анти-Ха в дополнение к ROTEM.

Кроме того, коагуляционный скрининг с использованием традиционных коагуляционных тестов может быть нормальным у пациентов, принимающих апиксабан. Нормальное тромбиновое время исключает клинически значимые



концентрации дабигатрана; если показатель dTT удлинится, может наблюдаться эффект дабигатрана. Для выявления дабигатрана может быть проведено экариновое время свертывания. Для количественного определения прямых ингибиторов фактора Ха (ксабанов) следует проводить анти-Ха активность (калиброванную для ривароксабана, аписабана или эдоксабана).^{138,139} При обнаружении клинически значимого кровотечения следует учитывать некоторые моменты: последний прием препарата, хронические заболевания, такие как заболевания почек или печени. В качестве спасительных мер, прекращающих действие антикоагулянтов, следует рассмотреть гемодинамическую поддержку с помощью инфузионной реанимации и препаратов крови, механического сжатия или хирургического или радиологического вмешательства для выявления и лечения причины кровотечения. Лабораторный скрининг (ККТ, кровообращение, функция печени и почек) может помочь оценить потенциальное накопление и оставшуюся продолжительность действия препарата. Если прием внутрь был в течение последних 2 часов, можно назначить пероральный прием активированного угля. Кроме того, при кровотечениях, угрожающих жизни, могут вводиться внутривенные ТХА и специфические средства для устранения различных DOAC.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕВЕРСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Два систематических обзора и мета-анализа продемонстрировали эффективность и безопасность применения 4F-PCC off-label при крупных кровотечениях, связанных с ксабанами. 4F-PCC считается вариантом лечения массивных кровотечений, связанных непосредственно с FXa.^{140,141} Dager и соавторы.¹⁴² сообщили об использовании концентрата активированного протромбинового комплекса для устранения антикоагулянтных эффектов ПОАК, который, по-видимому, безопасен и потенциально может восстановить гемостаз в критических ситуациях. Как низкие дозы с возможностью повторного введения, так и умеренные дозы, в зависимости от срочности ситуации, могут быть эффективной стратегией ведения с положительным клиническим эффектом при массивных кровотечениях вследствие приема ПОАК. Дозы протромбинового комплекса в размере 25 ед / кг или менее могут быть потенциальной стратегией при внутричерепных или угрожающих жизни массивных кровотечениях. Кроме того, концентрацию дабигатрана в плазме крови можно снизить с помощью гемодиализа, а концентрацию ксабана в плазме крови – с



помощью гемоперфузии с цитосорбирующими фильтрами во время искусственного кровообращения.¹⁴³⁻¹⁴⁷

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ОТМЕНЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Для отмены приема дабигатрана доступен специфический антидот. Идаруцизумаб, гуманизированный фрагмент антитела, который специфически связывает дабигатран с высокой аффинностью и устраняет его действие в течение нескольких минут. Рекомендуемая доза составляет 5 г, вводится внутривенно, когда при неконтролируемом кровотечении требуется быстрое прекращение действия.¹⁴⁸ Для отмены ксабана доступен Андексанет альфа, рекомбинантный модифицированный белок человеческого активированного фактора X, недавно одобренный FDA, который специфически связывает ксабаны. Андексанет альфа показан для отмены ривароксабана или апиксабана в связи с опасным для жизни кровотечением.¹⁴⁹ Однако были выявлены тромбоэмболические осложнения, которые считаются достаточно частыми при применении Андексанета альфа.¹⁵⁰ Другим потенциальным недостатком может быть необходимость непрерывной инфузии препарата и очень высокие затраты.

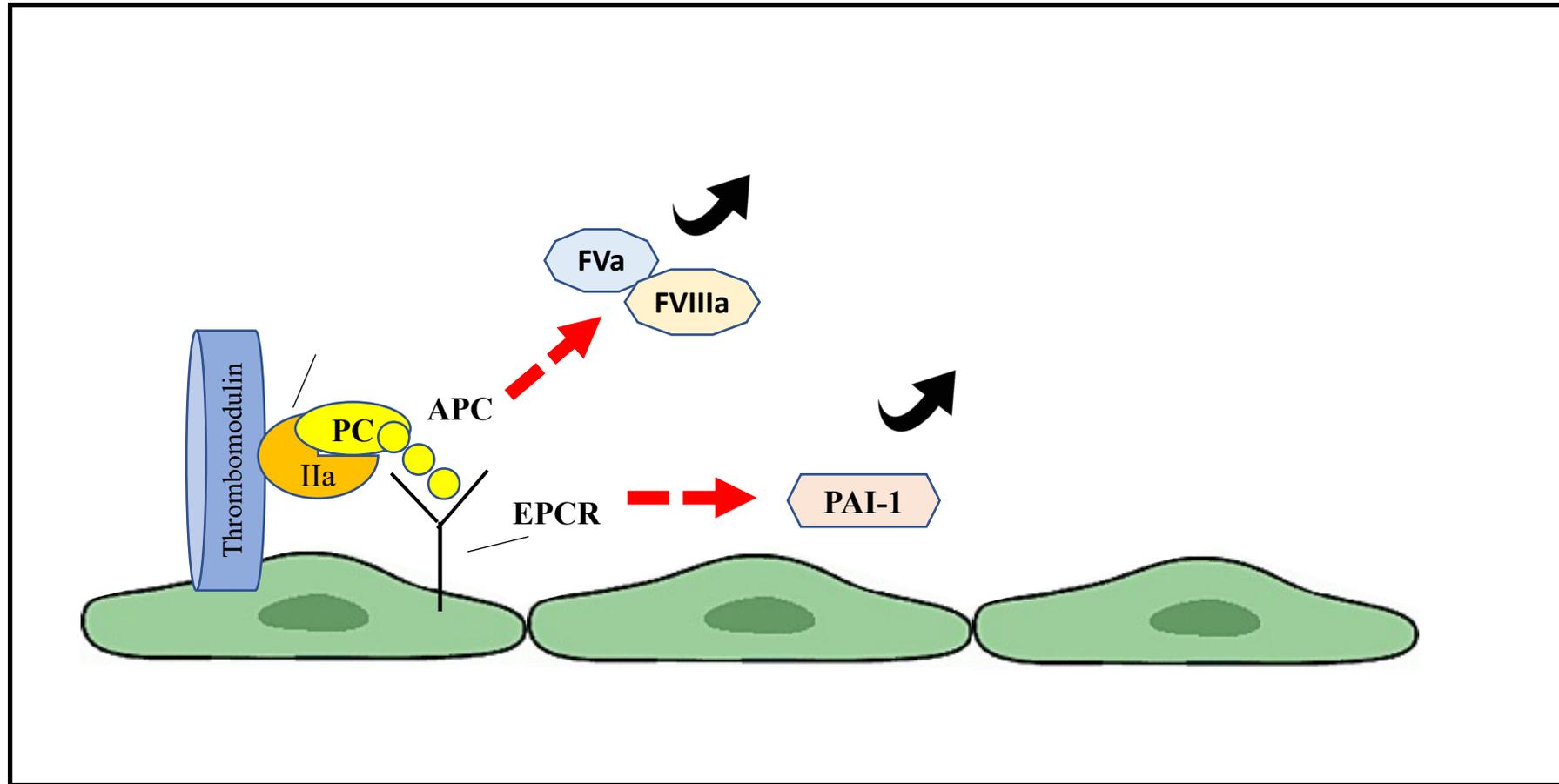
ВЫВОДЫ.

Понимание концепции клеточной модели гемостаза, а также патофизиологии конкретных коагулопатий позволяет улучшить подход к лечению кровотечений у пациентов в критическом состоянии. Динамичное и структурированное выполнение поэтапного подхода к EGDHT с использованием VET для руководства введением гемостатических препаратов и концентратов факторов свертывания крови являются ключевыми для успешного контроля тяжелого острого кровотечения в отделении интенсивной терапии. Исход пациентов будет определяться диагностическими показателями РОСТ для различения хирургического и коагулопатического кровотечения, точностью дифференциации различных коагулопатий при проведении гемостатической терапии, предотвращением ненадлежащего переливания крови и последующих осложнений и затрат, связанных с переливанием.



1:

C.

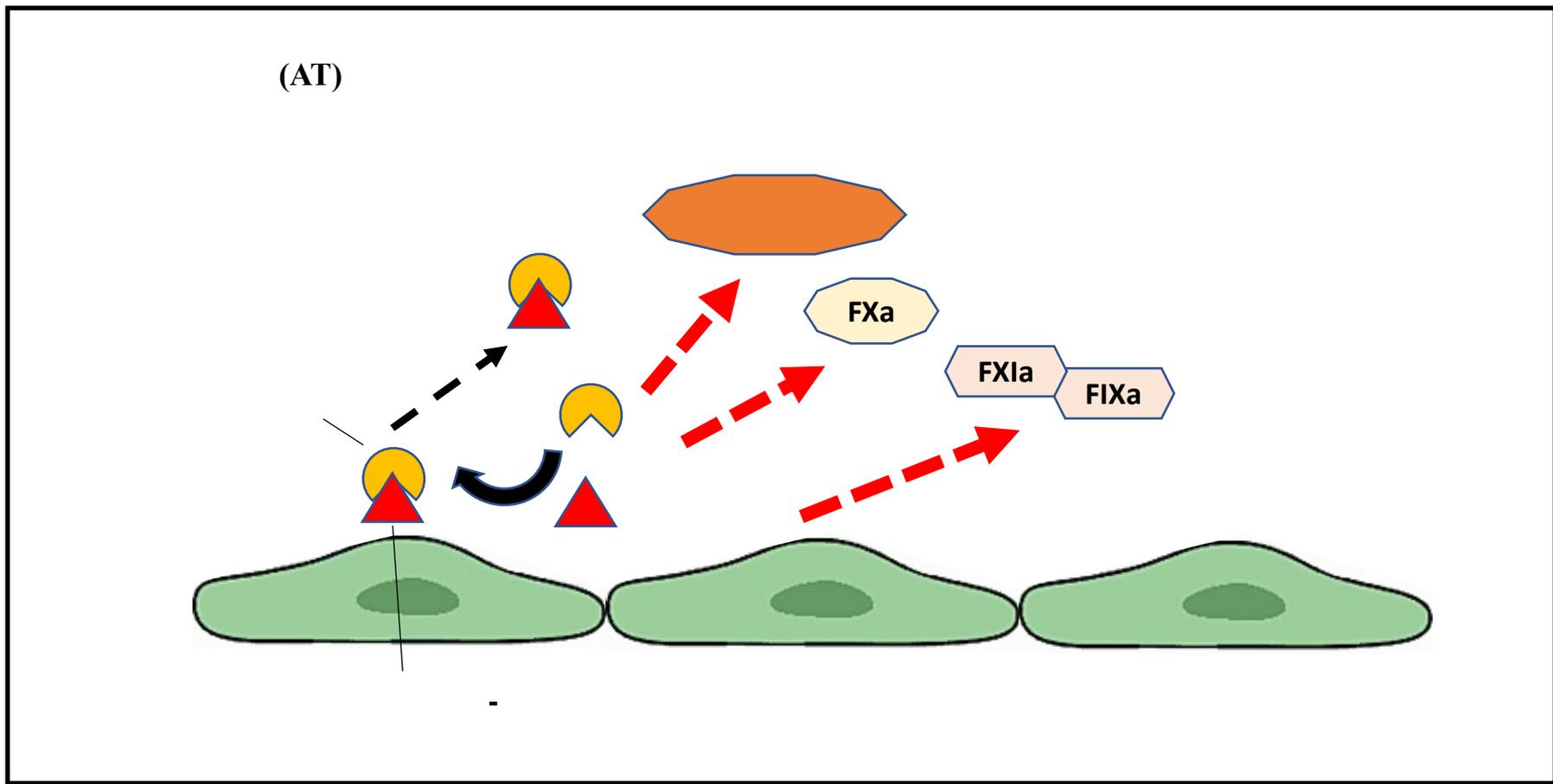


(IIa)/
C (PC)
(TM)
C (EPCR). APC (
-1 (PAI-1)
C)
Va VIIIa



2:

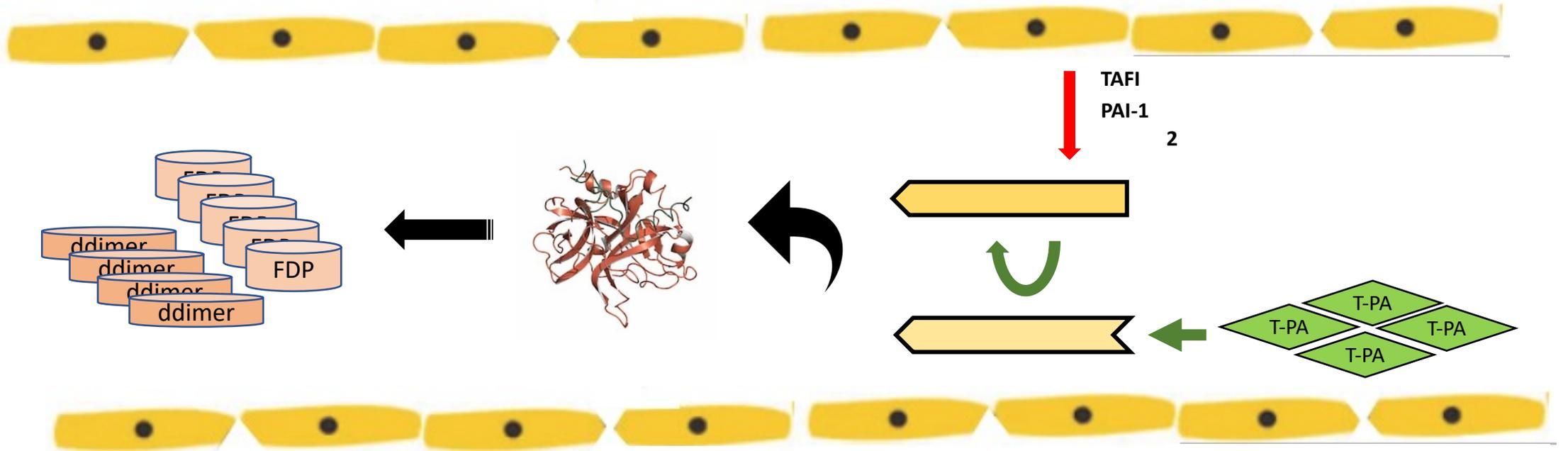
(AT)



T
 , IXa XIa. AT (),
 , 1000 Xa ,
 AT ,
 AT



3:



FDP:

; TAFI:

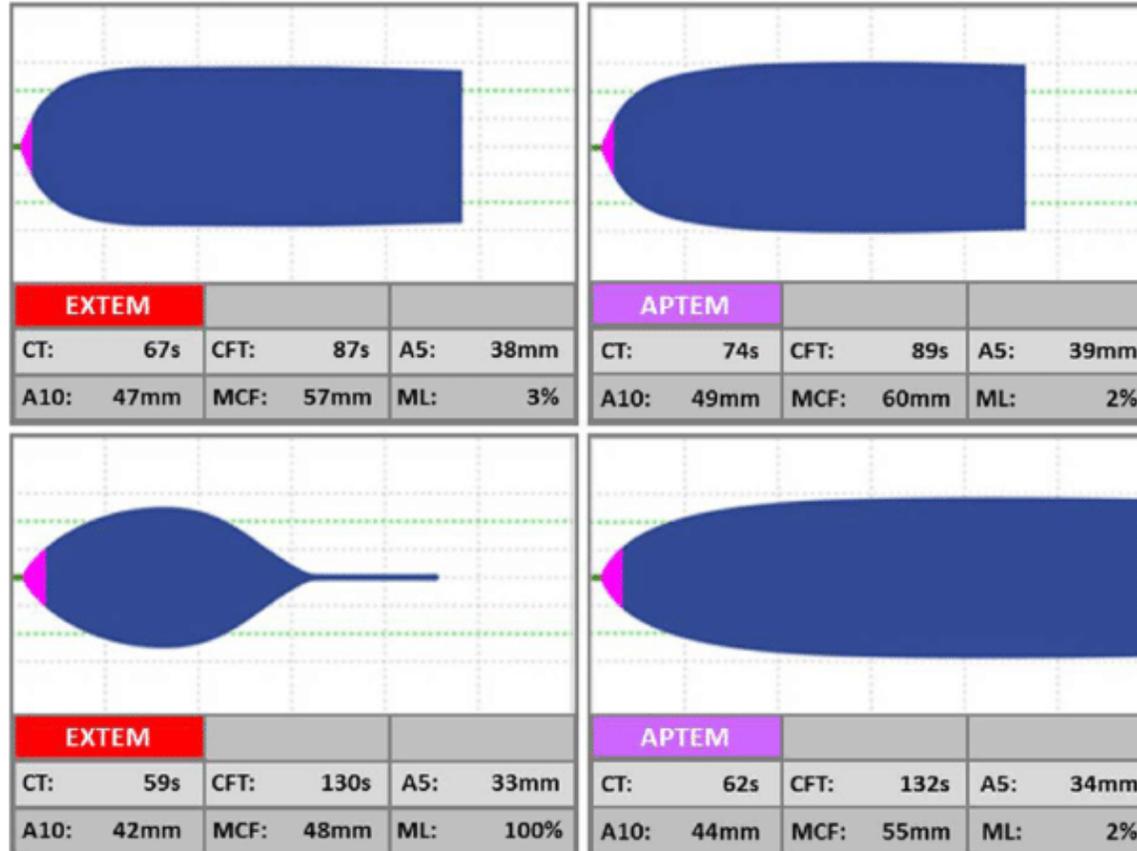
,

; PAI-1:

1; T-PA:

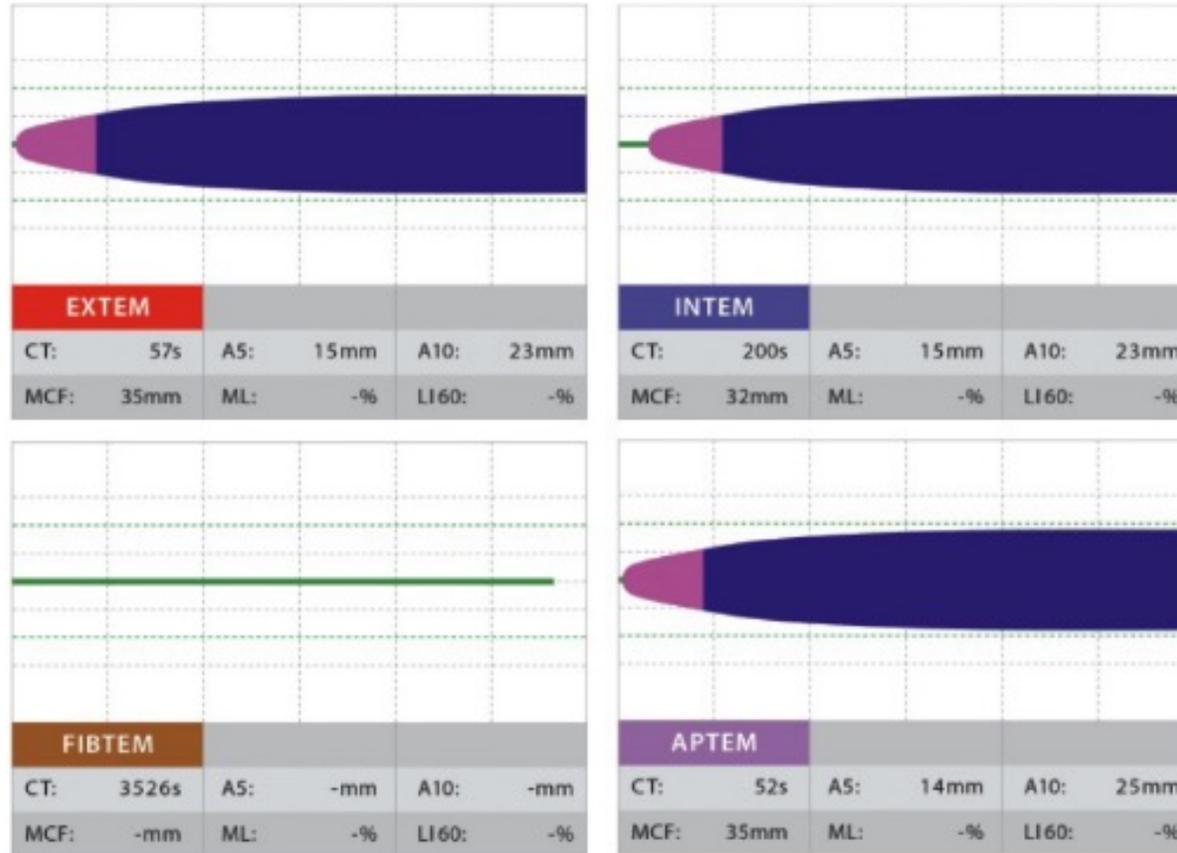


4.1.



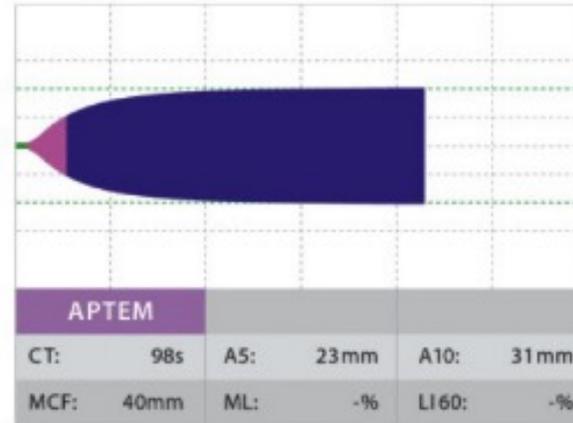
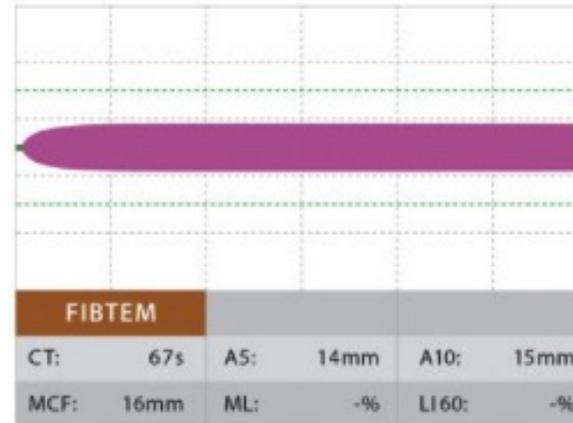
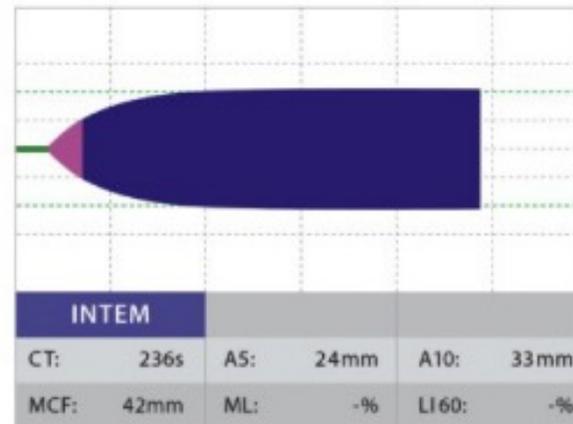
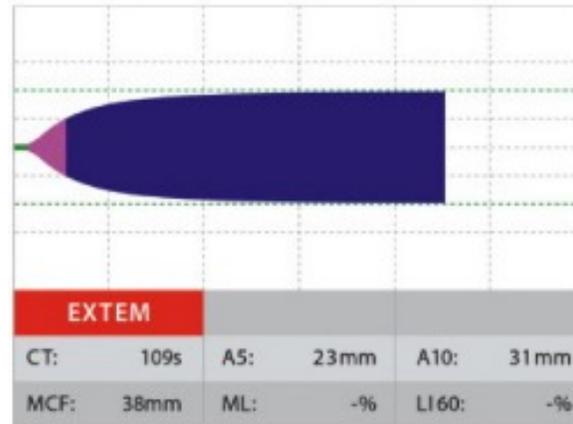


4.2:



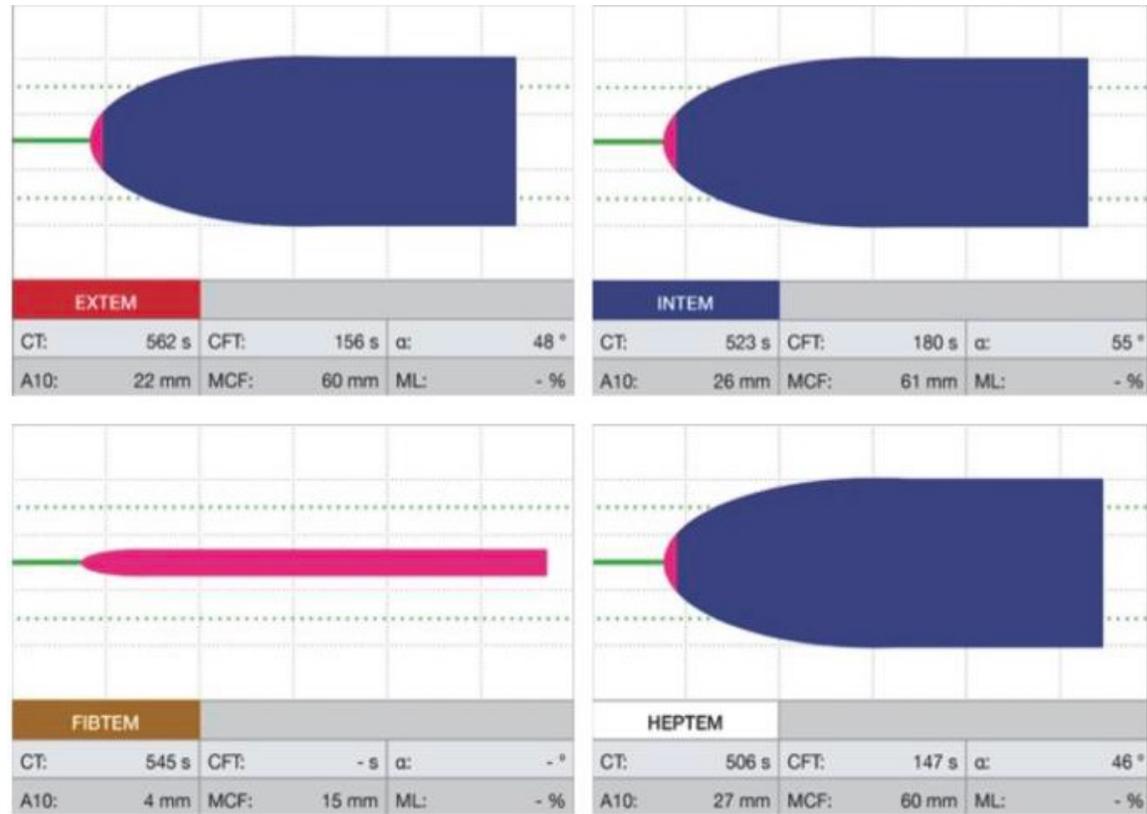


4.3:



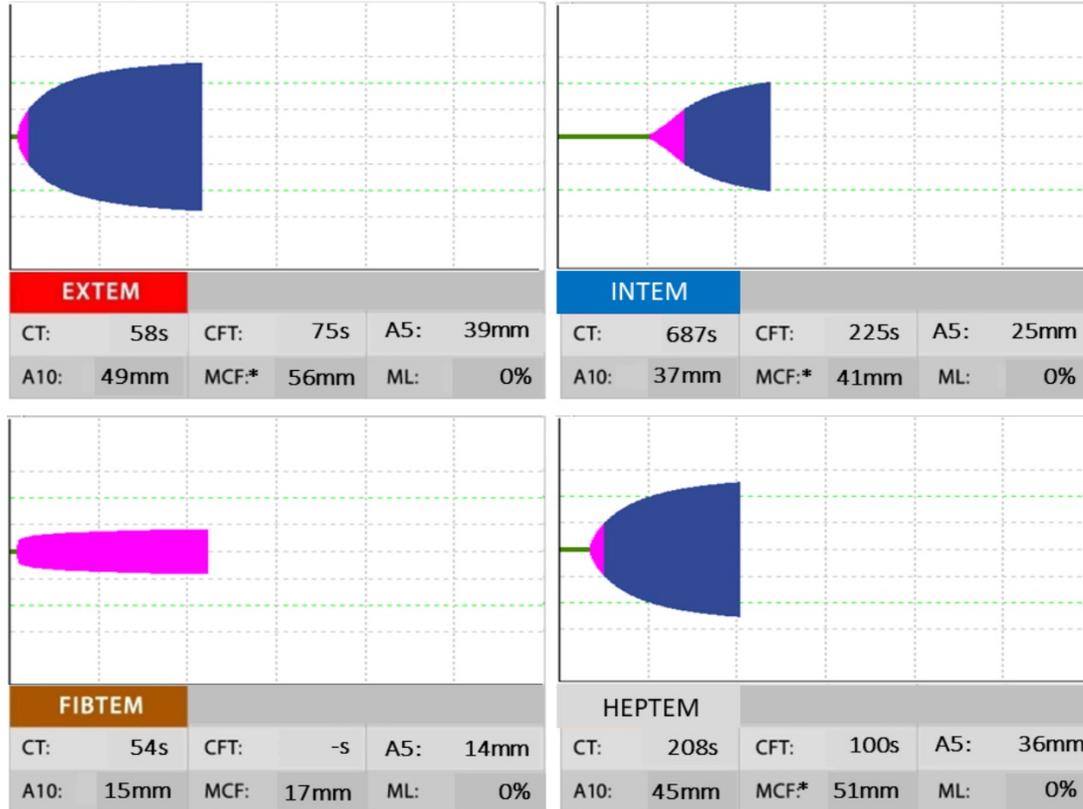


4.4:



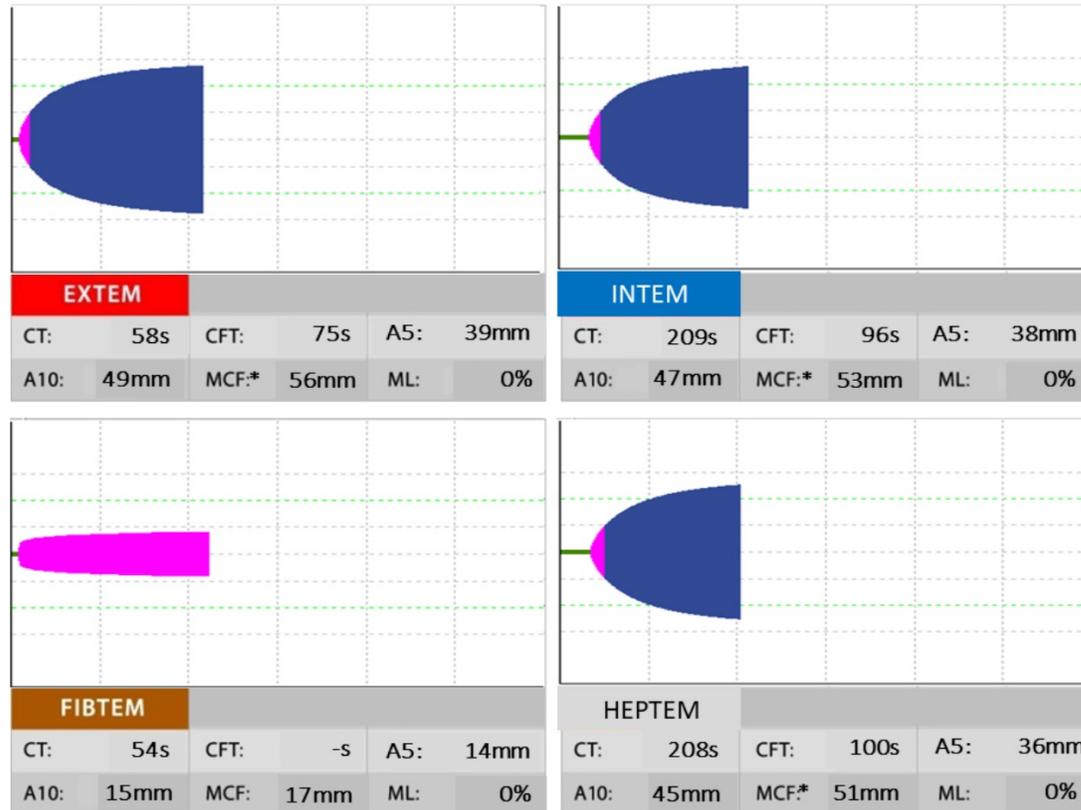


4.5:





4.6:





Литература

1. Levi M. Thrombosis and hemostasis issues in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41:7–8.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res.* 2016;118:1340–1347.
3. Görlinger K, Saner FH. Prophylactic plasma and platelet transfusion in the critically ill patient: just useless and expensive or even harmful? *BMC Anesthesiol.* 2015;15:86.
4. Tomaiuolo M, Brass LF, Stalker TJ. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis. *Interv Cardiol Clin.* 2017;6:1–12.
5. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014;58:515–523.
6. Hoffman M, MONROE DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:958–965.
7. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2009;19:3–10.
8. Sanrattana W, Maas C, de Maat S. SERPINS—from trap to treatment. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:25
9. Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP, Whisstock JC, Pike RN. Antithrombin: in control of coagulation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36:386–389.
10. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al.; Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699–709.
11. Lindahl AK. Tissue factor pathway inhibitor: from unknown coagulation inhibitor to major antithrombotic principle. *Cardiovasc Res.* 1997;33:286–291.
12. Napolitano M, Siragusa S, Mariani G. Factor VII deficiency: clinical phenotype, genotype and therapy. *J Clin Med.* 2017;6:38.
13. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology.* 2010;113:1205–1219.
14. Bulut Y, Sapru A, Roach GD. Hemostatic balance in pediatric acute liver failure: epidemiology of bleeding and thrombosis, physiology, and current strategies. *Front Pediatr.* 2020;8:618119.
15. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, et al.. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72:297–322.
16. Boroumand M, Goodarzynejad H. Monitoring of anticoagulant therapy in heart disease: considerations for the current assays. *J Tehran Heart Cent.* 2010;5:57–68.
17. Crochemore T, Corrêa TD, Lance MD, et al.. Thromboelastometry profile in critically ill patients: a single-center, retrospective, observational study. *PLoS One.* 2018;13:e0192965.
18. Kozek-Langenecker SA. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010;24:27–40.
19. Haas T, Fries D, Tanaka KA, Asmis L, Curry NS, Schöchl H. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth.* 2015;114:217–224.
20. Volod O, Viola F. The quantra system: system description and protocols for measurements. *Methods Mol Biol.* 2023;2663:743–761.
21. Núñez-Jurado D, Santotoribio JD, Noval-Padillo JA. ClotPro viscoelastometry evaluation in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023;37:392–398



22. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr.* 1948;26:577–583
23. Espinosa A, Seghatchian J. What is happening? The evolving role of the blood bank in the management of the bleeding patient: the impact of TEG as an early diagnostic predictor for bleeding. *Transfus Apher Sci.* 2014;51:105–110.
24. Larsen OH, Fenger-Eriksen C, Christiansen K, Ingerslev J, Sørensen B. Diagnostic performance and therapeutic consequence of thromboelastometry activated by kaolin versus a panel of specific reagents. *Anesthesiology.* 2011;115:294–302.
25. Shander A, Görlinger K. Blindspots and limitations in viscoelastic testing in pregnancy. *Int J Obstet Anesth.* 2019;38:4–9.
26. Crochemore T, Piza FMT, Rodrigues RDR, Guerra JCC, Ferraz LJR, Corrêa TD. A new era of thromboelastometry. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15:380–385.
27. Schäfer ST, Otto AC, Acevedo AC, et al.. Point-of-care detection and differentiation of anticoagulant therapy: development of thromboelastometry-guided decision-making support algorithms. *Thromb J.* 2021;19:63.
28. Pavoni V, Gianesello L, Conti D, et al.. “In Less than No Time”: feasibility of rotational thromboelastometry to detect anticoagulant drugs activity and to guide reversal therapy. *J Clin Med.* 2022;11:1407.
29. Schmidt DE, Majeed A, Bruzelius M, Odeberg J, Holmström M, Ågren A. A prospective diagnostic accuracy study evaluating rotational thromboelastometry and thromboelastography in 100 patients with von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2017;23:309–318.
30. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2017;72:519–531.
31. Song JG, Jeong SM, Jun IG, Lee HM, Hwang GS. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2014;112:290–297.
32. Volod O, Bunch CM, Zackariya N, et al.. Viscoelastic hemostatic assays: a primer on legacy and new generation devices. *J Clin Med.* 2022;11:860.
33. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, et al.. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg.* 2012;256:476–486.
34. Solomon C, Schöchl H, Ranucci M, Schlimp CJ. Can the viscoelastic parameter α -angle distinguish fibrinogen from platelet deficiency and guide fibrinogen supplementation? *Anesth Analg.* 2015;121:289–301.
35. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016:CD007871.
36. Santos AS, Oliveira AJF, Barbosa MCL, Nogueira JLDS. Viscoelastic haemostatic assays in the perioperative period of surgical procedures: systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2020;64:109809.
37. Bugaev N, Como JJ, Golani G, et al.. Thromboelastography and rotational thromboelastometry in bleeding patients with coagulopathy: Practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;89:999–1017.



38. Khanna P, Sinha C, Singh AK, Kumar A, Sarkar S. The role of point of care thromboelastography (TEG) and thromboelastometry (ROTEM) in management of primary postpartum haemorrhage: a meta-analysis and systematic review. *Saudi J Anaesth.* 2023;17:23–32.
39. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, et al.. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology.* 2011;115:1179–1191.
40. Sahli SD, Pedrazzi N, Braun J, Spahn DR, Kaserer A, Plock JA. Effect of a factor-based coagulation management on blood product use after major burn injury: a retrospective cohort study. *Burns.* 2021;47:1486–1494.
41. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2017;72:519–531.
42. DeAnda A, Levy G, Kinsky M, et al.. Comparison of the quantra qplus system with thromboelastography in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35:1030–1036.
43. Oberladstätter D, Voelckel W, Schlimp C, et al.. A prospective observational study of the rapid detection of clinically-relevant plasma direct oral anticoagulant levels following acute traumatic injury. *Anaesthesia.* 2021;76:373–380.
44. Groene P, Wagner D, Kammerer T, et al.. Viscoelastometry for detecting oral anticoagulants. *Thromb J.* 2021;19:18.
45. Yoshii R, Sawa T, Kawajiri H, Amaya F, Tanaka KA, Ogawa S. A comparison of the ClotPro system with rotational thromboelastometry in cardiac surgery: a prospective observational study. *Sci Rep.* 2022;12:17269.
46. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al.. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2012;117:531–547.
47. Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion.* 2010;50:2571–2576.
48. Bedreli S, Sowa JP, Malek S, et al.. Rotational thromboelastometry can detect factor XIII deficiency and bleeding diathesis in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2017;37:562–568.
49. Raspé C, Besch M, Charitos EI, et al.. Rotational thromboelastometry for assessing bleeding complications and factor XIII deficiency in cardiac surgery patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24:136S–144S.
50. Dirkmann D, Görlinger K, Gisbertz C, Dusse F, Peters J. Factor XIII and tranexamic acid but not recombinant factor VIIa attenuate tissue plasminogen activator-induced hyperfibrinolysis in human whole blood. *Anesth Analg.* 2012;114:1182–1188.
51. Kuiper GJ, Kleinegris MC, van Oerle R, et al.. Validation of a modified thromboelastometry approach to detect changes in fibrinolytic activity. *Thromb J.* 2016;14:1.
52. Harr JN, Moore EE, Chin TL, et al.. Viscoelastic hemostatic fibrinogen assays detect fibrinolysis early. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2015;41:49–56.
53. Abuelkasem E, Lu S, Tanaka K, Planinsic R, Sakai T. Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2016;116:507–512.
54. Wang IJ, Park SW, Bae BK, et al.. FIBTEM improves the sensitivity of hyperfibrinolysis detection in severe trauma patients: a retrospective study using thromboelastometry. *Sci Rep.* 2020;10:6980.



55. Lang T, Toller W, Gütl M, et al.. Different effects of abciximab and cytochalasin D on clot strength in thrombelastography. *J Thromb Haemost.* 2004;2:147–153.
56. Hartmann M, Lorenz B, Brenner T, Saner FH. Elevated pre- and postoperative ROTEM™ clot lysis indices indicate reduced clot retraction and increased mortality in patients undergoing liver transplantation. *Biomedicines.* 2022;10:1975.
57. Katori N, Tanaka KA, Szlam F, Levy JH. The effects of platelet count on clot retraction and tissue plasminogen activator-induced fibrinolysis on thrombelastography. *Anesth Analg.* 2005;100:1781–1785.
58. Tutwiler V, Litvinov RI, Lozhkin AP, et al.. Kinetics and mechanics of clot contraction are governed by the molecular and cellular composition of the blood. *Blood.* 2016;127:149–159.
59. Miller TE, Myles PS. Perioperative fluid therapy for major surgery. *Anesthesiology.* 2019;130:825–832.
60. Hayes MM, Uhl L. To transfuse or not transfuse: an intensive appraisal of red blood cell transfusions in the ICU. *Curr Opin Hematol.* 2018;25:468–472.
61. Cable CA, Razavi SA, Roback JD, Murphy DJ. RBC transfusion strategies in the ICU: A Concise Review. *Crit Care Med.* 2019;47:1637–1644.
62. Weisel JW, Litvinov RI. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2019;17:271–282.
63. Tamura N, Shimizu K, Shiozaki S, et al.. Important regulatory roles of erythrocytes in platelet adhesion to the von Willebrand factor on the wall under blood flow conditions. *Thromb Haemost.* 2022;122:974–983.
64. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, et al.. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12:CD002042.
65. Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, et al.. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:354–360.
66. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma.* 2008;65:951–960.
67. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al.. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care.* 2023;27:80.
68. Pereira BM, Bortoto JB, Fraga GP. Topical hemostatic agents in surgery: review and prospects. *Rev Col Bras Cir.* 2018;45:e1900.
69. Kietaihl S, Ahmed A, Afshari A, et al.. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: second update 2022. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40:226–304.
70. Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al.. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg.* 2010;210:957–965.
71. Zheng W, Zhao KM, Luo LH, Yu Y, Zhu SM. Perioperative single-donor platelet apheresis and red blood cell transfusion impact on 90-day and overall survival in living donor liver transplantation. *Chin Med J (Engl).* 2018;131:426–434.
72. Thorn S, Güting H, Mathes T, Schäfer N, Maegele M. The effect of platelet transfusion in patients with traumatic brain injury and concomitant antiplatelet use: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2019;59:3536–3544.
73. Mohanty A, Kapuria D, Canakis A, et al.. Fresh frozen plasma transfusion in acute variceal haemorrhage: results from a multicentre cohort study. *Liver Int.* 2021;41:1901–1908.



74. CRASH-2 Collaborators, Intracranial Bleeding Study. Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study). *BMJ*. 2011;343:d3795.
75. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:2105–2116.
76. Chapman MP, Moore EE, Moore HB, et al.. Early TRAP pathway platelet inhibition predicts coagulopathic hemorrhage in trauma. *Shock*. 2015;43:33
77. Scharf RE. Drugs that affect platelet function. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:865–883.
78. Connelly CR, Yonge JD, McCully SP, et al.. Assessment of three point-of-care platelet function assays in adult trauma patients. *J Surg Res*. 2017;212:260–269.
79. Adamzik M, Görlinger K, Peters J, Hartmann M. Whole blood impedance aggregometry as a biomarker for the diagnosis and prognosis of severe sepsis. *Crit Care*. 2012;16:R204.
80. Tauber H, Streif W, Fritz J, et al.. Predicting transfusion requirements during extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30:692–701.
81. Ranucci M, Baryshnikova E; For The Surgical And Clinical Outcome Research Score Group. The interaction between preoperative platelet count and function and its relationship with postoperative bleeding in cardiac surgery. *Platelets*. 2017;28:794–798.
82. Greene LA, Chen S, Seery C, Imahiyerobo AM, Bussel JB. Beyond the platelet count: immature platelet fraction and thromboelastometry correlate with bleeding in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2014;166:592–600.
83. Parastatidou S, Sokou R, Tsantes AG, et al.. The role of ROTEM variables based on clot elasticity and platelet component in predicting bleeding risk in thrombocytopenic critically ill neonates. *Eur J Haematol*. 2021;106:175–183.
84. Sokou R, Piovani D, Konstantinidi A, et al.. A risk score for predicting the incidence of hemorrhage in critically ill neonates: development and validation study. *Thromb Haemost*. 2021;121:131–139.
85. Wickramasinghe W, Alvitigala BY, Perera T, et al.. Rotational thromboelastometry in critical phase of dengue infection: association with bleeding. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6:e12704.
86. Henskens YMC, Gulpen AJW, van Oerle R, et al.. Detecting clinically relevant rivaroxaban or dabigatran levels by routine coagulation tests or thromboelastography in a cohort of patients with atrial fibrillation. *Thromb J*. 2018;16:3.
87. Comuth WJ, Henriksen LO, van de Kerkhof D, et al.. Comprehensive characteristics of the anticoagulant activity of dabigatran in relation to its plasma concentration. *Thromb Res*. 2018;164:32–39.
88. Schäfer ST, Wiederkehr T, Kammerer T, et al.. Real-time detection and differentiation of direct oral anticoagulants (rivaroxaban and dabigatran) using modified thromboelastometric reagents. *Thromb Res*. 2020;190:103–111.
89. Groene P, Butte J, Thaler S, Görlinger K, Schäfer ST. Modified thromboelastometric tests provide improved sensitivity and specificity to direct oral anticoagulants compared to standard thromboelastometric tests in-vitro. *Thromb J*. 2022;20:40.
90. Beiderlinden M, Werner P, Bahlmann A, et al.. Monitoring of argatroban and lepirudin anticoagulation in critically ill patients by conventional laboratory parameters and rotational thromboelastometry: a prospectively controlled randomized double-blind clinical trial. *BMC Anesthesiol*. 2018;18:18.



91. Teruya J, Hensch L, Bruzdoski K, Adachi I, Hui SR, Kostousov V. Monitoring bivalirudin therapy in children on extracorporeal circulatory support devices: Thromboelastometry versus routine coagulation testing. *Thromb Res.* 2020;186:54–57.
92. Mohammad A, Branicki F, Abu-Zidan FM. Educational and clinical impact of Advanced Trauma Life Support (ATLS) courses: a systematic review. *World J Surg.* 2014;38:322–329
93. Roberts I, Shakur H, Coats T, et al.. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess.* 2013;17:1–79.
94. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron F-X, Roberts I; Antifibrinolytic Trials Collaboration. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet.* 2018;391:125–132.
95. Stein P, Kaserer A, Sprengel K, et al.. Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. *Anaesthesia.* 2017;72:1317–1326.
96. Carneiro JMGVM, Alves J, Conde P, et al.. Factor XIII-guided treatment algorithm reduces blood transfusion in burn surgery. *Rev Bras Anesthesiol.* 2018;68:238–243.
97. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood.* 2015;125:1387–1393.
98. Leal-Noval SR, Fernández Pacheco J, Casado Méndez M, Cuenca-Apolo D, Muñoz-Gómez M. Current perspective on fibrinogen concentrate in critical bleeding. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13:761–778.
99. McQuilten ZK, Wood EM, Bailey M, Cameron PA, Cooper DJ. Fibrinogen is an independent predictor of mortality in major trauma patients: a five-year statewide cohort study. *Injury.* 2017;48:1074–1081.
100. McDonnell NJ, Browning R. How to replace fibrinogen in postpartum haemorrhage situations? (hint: don't use FFP!). *Int J Obstet Anesth.* 2018;33:4–7.
101. Callum J, Farkouh ME, Scales DC, et al.; FIBRES Research Group. Effect of fibrinogen concentrate vs cryoprecipitate on blood component transfusion after cardiac surgery: the FIBRES randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322:1966–1976.
102. Grottke O, Mallaiah S, Karkouti K, Saner F, Haas T. Fibrinogen supplementation and its indications. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46:38–49.
103. Khan S, Brohi K, Chana M, et al.; International Trauma Research Network (INTRN). Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76:561–7; .
104. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, et al.. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol.* 2017;4:e258–e271.
105. Desborough M, Sandu R, Brunskill SJ, et al.. Fresh frozen plasma for cardiovascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015:CD007614.
106. Bolton-Maggs PH, Cohen H. Serious hazards of transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol.* 2013;163:303–314.
107. Steinbicker AU, Wittenmeier E, Goobie SM. Pediatric non-red cell blood product transfusion practices: what's the evidence to guide transfusion of the “yellow” blood products? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33:259–267.



108. Bulle EB, Klanderman RB, Pendergrast J, Cserti-Gazdewich C, Callum J, Vlaar APJ. The recipe for TACO: A narrative review on the pathophysiology and potential mitigation strategies of transfusion-associated circulatory overload. *Blood Rev.* 2022;52:100891.
109. Tung JP, Chiaretti S, Dean MM, Sultana AJ, Reade MC, Fung YL. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): potential pathways of development, strategies for prevention and treatment, and future research directions. *Blood Rev.* 2022;53:100926.
110. Péju E, Llitjos JF, Charpentier J, et al.. Impact of blood product transfusions on the risk of ICU-acquired infections in septic shock. *Crit Care Med.* 2021;49:912–922.
111. Winearls J, Wullschleger M, Wake E, et al.. Fibrinogen Early In Severe Trauma study (FEISTY): results from an Australian multicentre randomised controlled pilot trial. *Crit Care Resusc.* 2021;23:32–46.
112. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg.* 2012;114:261–274.
113. Ozier Y, Hunt BJ. Against: fibrinogen concentrate for management of bleeding: against indiscriminate use. *J Thromb Haemost.* 2011;9:6–8.
114. Jensen NH, Stensballe J, Afshari A. Comparing efficacy and safety of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in bleeding patients: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60:1033–1042.
115. Erdoes G, Koster A, Meesters MI, et al.. The role of fibrinogen and fibrinogen concentrate in cardiac surgery: an international consensus statement from the Haemostasis and Transfusion Scientific Subcommittee of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology. *Anaesthesia.* 2019;74:1589–1600.
116. Beverly A, Ong G, Kimber C, et al.. Drugs to reduce bleeding and transfusion in major open vascular or endovascular surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2:CD013649.
117. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al.; PATCH Investigators. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387:2605–2613.
118. Desborough MJ, Oakland KA, Landoni G, et al.. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2017;15:263–272.
119. Weber CF, Görlinger K, Byhahn C, et al.. Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28:57–62.
120. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, Zieger B, Schmidt R. Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during veno-venous ECMO therapy. *Perfusion.* 2015;30:675–682.
121. Muszbek L, Bagoly Z, Bereczky Z, Katona E. The involvement of blood coagulation factor XIII in fibrinolysis and thrombosis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2008;6:190–205.
122. Rijken DC, Uitte de Willige S. Inhibition of fibrinolysis by coagulation factor XIII. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1209676.
123. Durda MA, Wolberg AS, Kerlin BA. State of the art in factor XIII laboratory assessment. *Transfus Apher Sci.* 2018;57:700–704.
124. Schlimp CJ, Cadamuro J, Solomon C, Redl H, Schöch H. The effect of fibrinogen concentrate and factor XIII on thromboelastometry in 33% diluted blood with albumin, gelatine, hydroxyethyl starch or saline in vitro. *Blood Transfus.* 2013;11:510–517.



125. van den Brink DP, Wirtz MR, Neto AS, et al.. Effectiveness of prothrombin complex concentrate for the treatment of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2457–2467.
126. Erdoes G, Koster A, Ortmann E, et al.. A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia.* 2021;76:381–392.
127. Bartoszko J, Callum J, Karkouti K; FIBRES Study Investigators. FIBRES study investigators. The association of prothrombin complex concentrates with postoperative outcomes in cardiac surgery: an observational substudy of the FIBRES randomized controlled trial. *Can J Anaesth.* 2021;68:1789–1801.
128. Katz DJ, Hira SK, Sison ML, Getrajdman CS. Impact of fibrinogen and prothrombin complex concentrate on clotting time in a model of obstetric hemorrhage. *J Clin Anesth.* 2022;78:110687.
129. Lier H, Vorweg M, Hanke A, Görlinger K. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. Essener Runde algorithm. *Hamostaseologie.* 2013;33:51–61.
130. Sarode R, Milling TJ, Jr, Refaai MA, et al.. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013;128:1234–1243.
131. Hanke AA, Joch C, Görlinger K. Long-term safety and efficacy of a pasteurized nanofiltered prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N): a pharmacovigilance study. *Br J Anaesth.* 2013;110:764–772.
132. Vigué B, Ract C, Tremey B, et al.. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2007;33:721–725.
133. Tazarourte K, Riou B, Tremey B, Samama C-M, Vicaut E, Vigué B; EPAHK Study Group. Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study). *Crit Care.* 2014;18:R81.
134. Steiner T, Poli S, Griebe M, 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;15:566–573.
135. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, Jr, et al.. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2015;385:2077–2087.
136. Ichikawa J, Kodaka M, Nishiyama K, Hirasaki Y, Ozaki M, Komori M. Reappearance of circulating heparin in whole blood heparin concentration-based management does not correlate with postoperative bleeding after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:1003–1007.
137. Pailleret C, Jourdi G, Siguret V, et al.. Modified ROTEM for the detection of rivaroxaban and apixaban anticoagulant activity in whole blood: A diagnostic test study. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36:449–456.
138. Kitchen S, Gray E, Mackie I, Baglin T, Makris M; BCSH Committee. BCSH committee. Measurement of non-Coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014;166:830–841.
139. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J, Lippi G. Laboratory monitoring or measurement of direct oral anticoagulants (DOACs): advantages, limitations and future challenges. *Curr Drug Metab.* 2017;18:598–608.
140. Milioglou I, Farmakis I, Neudeker M, et al.. Prothrombin complex concentrate in major bleeding associated with DOACs: an updated systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52:1137–1150.



141. Piran S, Khatib R, Schulman S, et al.. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv.* 2019;3:158–167.
142. Dager WE, Roberts AJ, Nishijima DK. Effect of low and moderate dose FEIBA to reverse major bleeding in patients on direct oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2019;173:71–76.
143. Getta B, Muller N, Motum P, Hsu D, Zebeljan D, Rosenfeld D. Intermittent haemodialysis and continuous veno-venous dialysis are effective in mitigating major bleeding due to dabigatran. *Br J Haematol.* 2015;169:603–604.
144. Røed-Undlien H, Schultz NH, Lunnan A, et al.. In vitro apixaban removal by cytosorb whole blood adsorber: an experimental study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36:1636–1644.
145. Artunc F, Muehlbacher T, Baumann D, et al.. Removal of dabigatran is superior by sustained low efficient dialysis (SLED) compared to intermittent hemodialysis. *Blood Purif.* 2015;39:331–332.
146. Mair H, Jilek C, Haas B, Lamm P. Ticagrelor and rivaroxaban elimination with cytosorb adsorber before urgent off-pump coronary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2020;110:e369–e370.
147. Hassan K, Brüning T, Caspary M, et al.. Hemoadsorption of rivaroxaban and ticagrelor during acute type a aortic dissection operations. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;28:186–192.
148. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: the antidote for reversal of dabigatran. *Circulation.* 2015;132:2412–2422.
149. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al.; ANNEXA-4 Investigators. Full Study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2019;380:1326–1335.
150. Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, et al.. Meta-analysis of reversal agents for severe bleeding associated with direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:2987–3001.