

Trombelastometria rotațională (ROTEM) – o nouă metodă de diagnostic al tulburărilor complexe de hemostază la pacientul politraumatizat

Rotational thromboelastometry (ROTEM) – a new diagnostic method for assessment of hemostatic response in multiple trauma patient

Dr. Ioana Cristina GRINȚESCU¹, Dr. Liliana MIREA^{1,3}, Prof. Dr. Mircea BEURAN^{2,3},
Prof. Dr. Ioana Marina GRINȚESCU^{1,3}

¹Clinica Anestezie Terapie Intensivă, Spitalul Clinic de Urgență București

²Clinica de Chirurgie Generală, Spitalul Clinic de Urgență București

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Coagulopatia este una dintre cele mai frecvente cauze de deces în perioada precoce posttraumatică. Trauma multiplă induce modificări complexe ale cascadei coagulării, cu o posibilă evoluție temporară de la sângerare incoercibilă la tromboză. Coagulopatia posttraumatică (CPT) este o formă de coagulopatie acută caracteristică pacientului politraumatizat, indusă de combinația dintre leziunile tisulare multiple și hipoperfuzia periferică. Mecanismele care contribuie la patogenia CPT sunt: consumul de trombocite și factori ai coagulării, disfuncția plachetară, hiperfibrinoliza, alături de factori iatrogeni uneori, cum ar fi transfuzia masivă, hipotermia, excesul de soluții de repleție volemică. ROTEM este o metodă rapidă de diagnosticare a tipului de coagulopatie, ce oferă informații asupra vitezei de inițiere a coagulării, cineticii, fermității și disoluției cheagului sanguin prin măsurarea în timp a proprietăților vâscoelastice ale acestuia. Această metodă caracterizează coagularea în ansamblu, iar parametrii ROTEM trebuie utilizați în algoritmul de diagnostic și tratament al tulburărilor de coagulare posttraumatice.

Cuvinte cheie: traumă multiplă, trombelastometrie rotațională

ABSTRACT

The coagulopathy is one of the most frequent causes of early posttraumatic mortality. The changes induced by multiple trauma in the coagulation cascade lead to different shapes: from massive bleeding to thrombosis, with different time evolution. Acute intrinsic coagulopathy arising in severely injured trauma patients is now termed trauma-induced coagulopathy (TIC) and is an emergent property of tissue injury combined with hypoperfusion. Mechanisms contributing to TIC include: coagulation factor and platelet consumption, platelet dysfunction, hyperfibrinolysis. But it also could be induced by iatrogenic factors such as: massive

Adresă de corespondență:

Dr. Ioana Cristina Grințescu, Spitalul Clinic de Urgență București, Clinica ATI, Calea Floreasca nr. 4-8, sector 1, București, România
E-mail: ioana_grintescu@yahoo.com

transfusion, hypothermia, quantity and type of replacement solutions. Rotational thrombelastometry (ROTEM) is a rapid method to diagnose the type of coagulopathy, showing graphical and numerical data and provides information on the rapidity of coagulation initiation, kinetics of clot growth, clot strength and breakdown by measuring the viscoelastic changes of clot formation in whole blood under low shear conditions. This method can give a „big picture“ of the coagulation cascade, and it can represent a start for the coagulopathy treatment guideline in multiple trauma.

Keywords: multiple trauma, rotational thromboelastometry

Această lucrare a fost cofinanțată din Fondul Social European, prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, Proiectul „Burse doctorale și postdoctorale în sprijinul inovării și competitivității în cercetare (InnoRESEARCH)” – POSDRU/159/1.5/S/132395 implementat de Universitatea Politehnica București, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București și Universitatea „Eftimie Murgu” din Reșița.

INTRODUCERE

Trauma multiplă este o afecțiune sistemică, care induce un răspuns inflamator generalizat, cu participarea a numeroase cascade de mediatori. În acest context echilibrul fluido-coagulant este major afectat, astfel încât putem întâlni întreaga paletă a modificărilor de hemostază, de la sângerare incoercibilă până la tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară. În primele 48 de ore de la accident principala cauză de deces este hemoragia masivă, cu o pondere de 40%, iar în cazul pacienților ce necesită intervenție chirurgicală imediată, 80% din decese se datorează sângerării difuze. (1,2) Ulterior tulburările de hemostază pot fi modificate și în sensul creșterii riscului de trombogeneză. În absența unor măsuri active de profilaxie, tromboza venoasă profundă apare la peste jumătate din pacienții cu traumă multiplă. Complicația cea mai severă este embolia pulmonară masivă, care apare în 1,5-5% din cazuri și reprezintă a treia cauză de deces, în perioada tardivă posttraumatică. (2) În etiologia trombozei sunt implicați toți cei trei factori majori din triada lui Virchow: leziunea endotelială, staza venoasă și hipercoagulabilitatea. În plus, se adaugă și alți factori de risc specifici pentru traumă: leziunea medulară, fracturile de bazin sau de oase lungi, transfuziile multiple, vârsta înaintată, intervențiile chirurgicale repetate, imobilizarea și spitalizarea prelungită. (3,13)

TULBURĂRILE DE HEMOSTAZĂ ÎN TRAUMA MULTIPLĂ

Echilibrul fluido-coagulant este un ansamblu de fenomene fiziologice ce include, pe de o parte, hemostaza, care asigură prevenirea și oprirea sângerărilor, iar pe de altă parte fibrino-

liza, care limitează trombozarea vasului lezat. Există în permanență un echilibru dinamic între mecanismele hemostatice pe de o parte și mecanismele fibrinolitice pe de altă parte. Faza posttraumatică precoce se caracterizează prin risc de sângerare masivă. Aceasta se poate datora în primul rând leziunilor vaselor mari, la care sancțiunea terapeutică este intervenția chirurgicală precoce. În al doilea rând, sângerarea poate fi difuză, necontrolabilă chirurgical, prin coagulopatia posttraumatică (CPT). De cele mai multe ori, în practică, hemoragia masivă se datorează unei combinații între sângerarea chirurgicală și coagulopatie, această asociere complicând diagnosticul și tratamentul, cu influență nefavorabilă asupra prognosticului.

Coagulopatia apare imediat după injurie la 25-35% din pacienți. Cu cât severitatea leziunilor este mai mare, cu atât riscul de dezvoltare al coagulopatiei crește. Practic, coagulopatia reprezintă un factor de risc independent de predicție a mortalității. (4) La pacientul traumatic, dezvoltarea coagulopatiei este multifactorială. Mecanismul acesteia este complex și include: consumul factorilor de coagulare și al trombocitelor, hipotermia, acidoza, hiperfibrinoliza, modificările reologice ale sângelui prin anemia acută și coagulopatia de diluție – uneori cu o componentă iatrogenă importantă. (5) În traumă se vorbește de așa-zisul „triunghi al morții”, reprezentat de coagulopatie, hipotermie și acidoză, cele trei condiții patologice potențându-se reciproc și crescând foarte mult riscul de deces prin sângerare. Fiecare situație menționată are prin ea însăși impact direct asupra hemostazei, iar identificarea concomitentă a acestor circumstanțe agravante crește exponențial riscul de hemoragie și deces. O atenție deosebită, din punctul de vedere al riscului dezvoltării coagulopatiei, trebuie acordată pacienților cu anumite

pattern-uri lezionale. Pacienții cu traumatism cranio-cerebral sever, injurie pulmonară sau hepatică severă au risc crescut de apariție rapidă a tulburării de coagulare, datorită eliberării crescute de tromboplastină tisulară din țesutul lezat în circulația sistemică (6-8).

Tratamentul tulburărilor de coagulare în traumă nu este încă standardizat și nu există o atitudine unanim acceptată. Fiecare măsură terapeutică în parte, adaptată unui anumit moment, poate deveni ulterior nocivă sau poate induce complicații. De exemplu, terapia profilactică, antitrombotică poate precipita o sângerare acută sau invers, tratamentul hemostatic poate induce o complicație trombotică.

TROMBELASTOGRAFIA ȘI TROMBELASTOMETRIA

Aprecierea statusului coagulant este adesea dificilă prin utilizarea testelor clasice de coagulare – timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțial activată, INR etc., deoarece acestea surprind procesul de coagulare doar într-o fază statică, fără a reuși diagnosticul exact al verigii lipsă din lanțul hemostazei. În condițiile în care în trauma multiplă există o alterare dinamică a funcției coagulării, aceste teste au valoare practică tot mai redusă, în circumstanțele unei hemoragii masive.

Trombelastografia (TEG) a fost descrisă pentru prima oară de Hartert în 1948 și este o metodă de monitorizare globală a coagulării, care traduce grafic întregul proces al formării cheagului și continuă și după formarea acestuia cu evaluarea lizei și retracției cheagului – faza fibrinolică. TEG constă practic în măsurarea proprietăților vâsco-elastice ale sângelui, care coagulează într-un mediu ce încearcă să reproducă fluxul sanguin venos. Aceste modificări ale vâscozității datorate formării cheagului sunt traduse grafic sub forma trombelastogramei și dau informații asupra cineticii formării cheagului, stabilității și fermității lui. Studiarea cineticii furnizează informații despre trombocite și factorii de coagulare, iar soliditatea și stabilitatea cheagului ilustrează eficiența procesului de hemostază. Întrucât măsoară fermitatea și elasticitatea cheagului, trombelastografia este sensibilă la toate interacțiunile componentelor plasmatică și celulare ale coagulării și fibrinolizei. TEG măsoară *in vitro* timpul până la inițierea formării cheagului, dezvoltarea sa ulterioară, soliditatea și retracția acestuia. TEG furnizează astfel informații prețioase despre procesul de fibrinoliză.

Prin adăugarea unei enzime, heparinaza, care degradează heparina – este estimată funcția reală, de fond, a coagulării. TEG este o metodă eficientă și rapidă, ce poate urmări procesul coagulării în ansamblu, ceea ce permite abordarea terapeutică corectă din punct de vedere etiologic: se poate diagnostica astfel care din componentele procesului de hemostază este deficitar – trombocitele, factorii de coagulare sau fibrinoliza.

Există la ora actuală două mărci înregistrate de trombelastografe: TEG (Hemoscope Corporation, USA) și ROTEM® (Pentapharm GmbH, Germania). Tehnologiile TEG și ROTEM sunt comparabile și au rezultate similare, dar nomenclatura și valorile de referință diferă. Repetabilitatea măsurătorilor cu ambele aparate s-a demonstrat a fi acceptabilă, dacă sunt făcute conform manualului de utilizare.

TEG măsoară proprietățile fizice ale cheagului prin utilizarea unei cupe cilindrice în care este introdus sângele și care oscilează cu un unghi de 4°45'. Fiecare ciclu rotațional durează 10 secunde. În proba de sânge este introdus un piston suspendat printr-un fir de torsiune. Pe măsură ce se formează și se întărește cheagul, rotația cupei se transmite pistonului din ce în ce mai greu. Pe măsură ce cheagul se lizează în procesul de fibrinoliză, această rotație se transmite pistonului mai ușor, invers decât în procesul de formare a cheagului. Mișcările de rotație transmise pistonului sunt convertite în semnale electrice de către un transductor și sunt figurate grafic. ROTEM înlătură unele neajunsuri ale TEG, în special susceptibilitatea la șocurile mecanice. Transmisia semnalului de la piston se face cu ajutorul unui detector optic, nu cu un fir metalic și mișcările sunt inițiate de către piston, nu de către cupă. Mișcarea acestuia este tradusă grafic cu ajutorul computerului, care convertește amplitudinea rotațională, realizând imaginea TEG. Fermitatea cheagului de 0 mm reprezintă rotația neobstruată a pistonului, în timp ce fermitatea de 100 mm reprezintă blocarea totală a mișcării pistonului. Formarea cheagului este reprezentată grafic în ROTEM (cu ajutorul computerului), sub forma clasică de țigară, caracterizată prin 5 parametri (Fig. 1).

Există mai multe teste care se fac cu ajutorul ROTEM:

a. **EXTEM** este un test de bază, care utilizează factor tisular recombinat (asemănător cu timpul de protrombină) pentru activarea procesului de coagulare și generarea rapidă a cheagului; oferă informații despre activarea inițială și dinamica formării cheagului (EXTEM CT) și prin aceasta

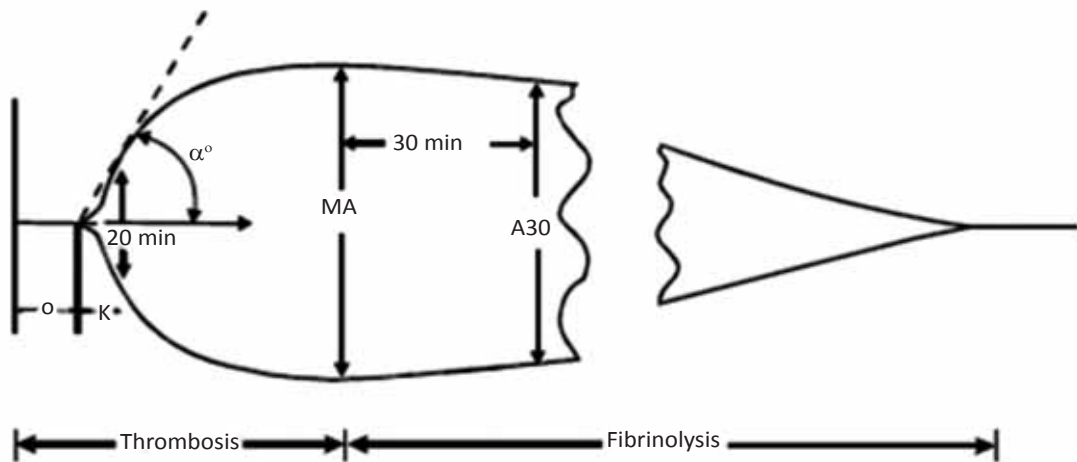


FIGURA 1. Aspectul normal al ROTEM (10)

R = CT (clotting time) – perioada de la începerea testului până la formarea fibrinei (furnizează informații despre funcția factorilor de coagulare sau heparinizare)

k = CFT (clot formation time) – perioada de la începerea formării cheagului până la atingerea unei amplitudini de 20 mm (reprezintă dinamica formării cheagului ce furnizează informații despre funcția de polimerizare a fibrinei, funcția trombocitelor, factorul XII, heparinizare)

unghiul α – unghiul orizontalei cu tangenta la corpul TEG (reprezintă rapiditatea formării și interacțiunii filamentelor de fibrină)

MA = FMC – amplitudinea maximă – reprezintă fermitatea maximă a cheagului și e dependentă de numărul și funcția trombocitelor și de interacțiunea lor cu filamentele de fibrină

MA60 = CLI 60 – (clot lysis index at 60 minutes after CT) reprezintă rata reducerii amplitudinii după 60 de minute și furnizează informații despre stabilitatea cheagului și indexul de liză a cheagului după 60 de minute

detectează deficite de factori de coagulare sau prezența unor anticoagulanți (la o valoare de peste 80 de secunde este necesară administrarea de plasmă proaspăt congelată – PPC sau concentrat de protrombină); fermitatea maximă a cheagului (EXTEM MCF) oferă informații despre fermitatea și stabilitatea maximă a cheagului, dependentă de numărul de plachete și de valoarea fibrinogenului.

b. **FIBTEM** este un test de primă linie la pacientul cu traumă, simultan cu EXTEM; este un EXTEM la care se adaugă un inhibitor plachetar (citocalazina D) și măsoară contribuția fibrinogenului la fermitatea cheagului (FIBTEM MCF); o valoare scăzută indică necesitatea administrării de concentrat de fibrinogen, iar o valoare normală, în prezența unui EXTEM MCF scăzut, indică necesitatea administrării de concentrat plachetar.

c. **APTEM** este un EXTEM la care se adaugă aprotinina și permite evaluarea cantitativă a fibrinolizei și estimarea eficacității terapeutice a agenților antifibrinolitici. Orice ameliorare a timpilor de formare a cheagului în APTEM comparativ cu EXTEM indică un grad de hiperfibrinoliză.

d. **INTEM** folosește un activator de contact (asemănător aPTT) și investighează în ansamblu statusul coagulării;

e. **HEPTEM** este un INTEM la care se adaugă heparinaza și evaluează prezența unor anticoagulanți; folosirea simultană a INTEM și HEPTEM permite monitorizarea eficienței heparinoterapiei.

INTEM și HEPTEM sunt teste de a doua linie la pacientul traumatizat, spre deosebire de EXTEM și FIBTEM, care sunt de primă linie.

La ora actuală tehnicile vâsco-elastice se folosesc cu precădere în chirurgia cardiacă și hepatică majoră, dar s-au dovedit utile și în alte situații clinice: la pacienții cu hemoragie masivă, la cei cu status hipo- sau hipercoagulant (cum sunt cei cu traumă multiplă), ca și în monitorizarea tratamentului cu agenți anti- sau procoagulanți. Avantajul acestor tehnici este că măsoară rapid, la patul bolnavului sau în sala de operație, întregul proces de coagulare, începând cu formarea fibrinei și continuând cu retracția cheagului și liza acestuia. Măsurătorile se fac la temperatura corpului (între 22 și 42°C) și nu necesită prezența specialistului în medicină de laborator. (11,12) Riscul de sângerare din cauza coagulopatiei apare dacă CT sau CFT sunt mai mari decât de două ori valoarea normală sau dacă MCF este sub 45 mm. Hemostaza este bună, dar cu o scădere a rezervei de factori de coagulare dacă CFT este între 1,5 și 2 față de normal sau dacă MCF este de 45-49 mm, iar statusul hipercoagulant este definit de o valoare a MCF peste 72 mm sau un unghi α peste 83°.

În Fig. 2 sunt ilustrate câteva dintre aspectele tipice ale TEG în diferite circumstanțe patologice, ce pot ajuta orientarea rapidă în practica clinică.

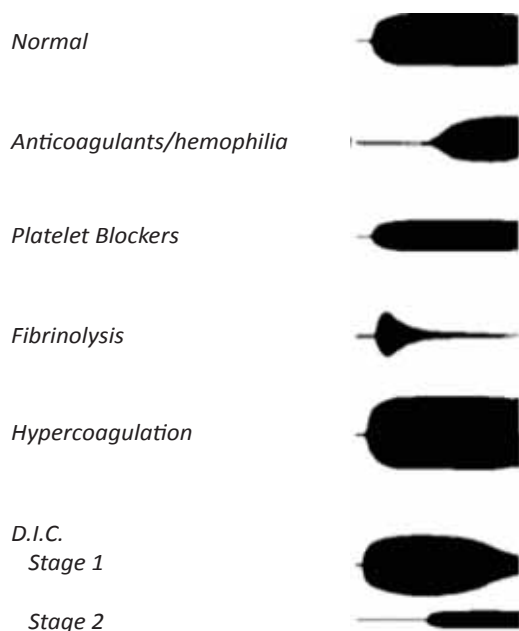


FIGURA 2. Aspecte tipice ale ROTEM în diferite circumstanțe patologice (9)

TRATAMENTUL COAGULOPATIEI POSTTRAUMATICE

Principiile de tratament în hemoragia acută din traumă trebuie să aibă în vedere coexistența celor două entități distincte: sângerarea chirurgicală și coagulopatia. Ca principiu general, intervenția hemostatică trebuie secundată de stabilizarea hemodinamică. Înlocuirea volumului sanguin pierdut și corectarea volumului sanguin circulant efectiv se face cu cristaloiizi, eventual și coloizi în raport de 2/1. Repleția volemică trebuie făcută concomitent cu încălzirea pacientului. (15) Scopul final al resuscitării este îmbunătățirea microcirculației, cu ameliorarea acidozei. Corectarea anemiei se face la un hematocrit <21-24%, cu masă eritocitară. Pacienții fără afecțiuni cardiopulmonare preexistente pot tolera o hemoglobină de 6-7 g/dL, în condițiile menținerii euvolemiei. Managementul transfuzional al pacientului traumatizat trebuie să mențină o hemoglobină mai mare de 7 g/dl la pacienții anterior sănătoși și mai mare de 8-10 g/dl la cei cu afecțiuni cardiovasculare preexistente. (18) Cu excepția unor patologii specifice preexistente (afecțiuni hepatice cu deficit de factori de coagulare, tratament cu anticoagulante orale, trombocitopenii, hemofilii, boala von Willebrand etc.) celelalte componente sanguine se administrează doar în transfuziile masive, după administrarea a 6-10 unități de masă eritocitară (MER). La pacienții cu hemoragie activă trebuie menținut un număr al trombocitelor peste 100.000/mm³ și un PT sub 16 s. Un nivel al fibri-

nogenului de sub 150 mg/dl impune administrarea de concentrat de fibrinogen sau crioprecipitat. (18) Mult mai importantă însă și adesea trecută cu vederea este disfuncția plachetară indusă de hipotermie. Aceasta nu poate fi obiectivată paraclinic, fiind reversibilă la încălzire (probele de laborator se lucrează la 37°C) și contribuie în foarte mare măsură la creșterea morbidității și mortalității pacientului politraumatizat prin inducerea unor sângerări difuze. Încălzirea pacientului prin administrarea tuturor lichidelor perfuzabile la 37°C și utilizarea metodelor externe de încălzire activă este extrem de importantă în combaterea hipotermiei.

Terapia hemostatică este cea mai controversată treaptă terapeutică în contextul traumei multiple, în care există sângerare masivă pe un teren protrombotic. S-a recomandat utilizarea precoce a acidului tranexamic, în primele ore de la traumă. Rezultatele studiului CRASH 2 (19) au demonstrat faptul că administrarea precoce de acid tranexamic la pacienții politraumatizați care sângerează reduce semnificativ rata de deces.

Utilizarea Novoseven® în traumă este controversată. Medicamentul se utilizează doar în ultimă instanță, ca terapie de salvare, la pacienții la care nu este posibilă hemostaza chirurgicală, în sângerarea continuă, în pânză (17). Se va începe tratamentul convențional, care este obligatoriu (tratament de substituție de factori, corectarea acidozei și hipotermiei), după care se administrează 90 μg/kgc Novoseven®. În condițiile în care sângerarea continuă la 2 ore, se poate repeta maximum o a doua doză, tot de 90 μg/kgc. Nu se administrează niciodată la cei cu acidoză metabolică severă, înainte de corectarea acesteia, la cei cu hipofibrinogenemie (sub 100 mg/dl), cu trombocitopenie (sub 30.000/mm³) sau la cei care au necesitat resuscitare cardiorespiratorie.

Recomandările terapiei de substituție în CPT, ghidate de parametrii ROTEM sunt următoarele:

- trombocite sub 80.000/mm³ → se administrează concentrat trombocitar (1U crește numărul plachetelor cu aproximativ 10.000/mm³)
- ROTEM – MCF < 45 mm, FIBTEM normal → se administrează fibrinogen sau crioprecipitat
- ROTEM – MCF < 45 mm, FIBTEM < 45 mm → se administrează concentrat trombocitar
- PT, APTT, INR, CT, CFT peste dublul normalului (oricare dintre aceștia) → se administrează plasmă proaspăt congelată, concentrat de complex protrombinic
- trombocite peste 50.000/mm³, FIBTEM 45-49 mm, sângerare difuză manifestă

clinic → se administrează 90 mg/kg rFVIIa (Novoseven®), urmată de încă o doză suplimentară de 90 mg/kg, la 2 ore de la prima doză (maximum 2 doze), cu respectarea precondițiilor menționate.

Se știe că administrarea de sânge și preparate de sânge este grevată de o semnificativă mortalitate și morbiditate, fapt ce a coborât semnificativ pragul transfuzional la valori ale hemoglobinei sub 7 g/dl pentru pacienții fără afecțiuni cardiovasculare și pulmonare preexistente. (18) O alternativă valoroasă a terapiei transfuzionale este autotransfuzia, prin folosirea unor dispozitive de recuperare a sângelui autolog. Utilizarea acestora reduce mult din morbiditatea asociată transfuziilor masive prin evitarea riscurilor infecțioase, dar și a imunosupresiei și afectării pulmonare induse de acestea. Eritrocitele salvate și autotransfuzate au de regulă o durată mai mare de viață, contribuind astfel și la scăderea necesarului transfuzional în perioada ulterioară de management al pacientului politraumatizat.

CONCLUZII

Alterările complexe ale echilibrului fluido-coagulant la pacientul politraumatizat necesită

o evaluare care poate fi uneori extrem de dificilă, având în vedere implicarea tuturor etapelor acestui sistem, la rândul lui deosebit de complex. La bolnavul politraumatizat pot fi întâlnite alterări ale tuturor etapelor echilibrului fluido-coagulant, de la etapa vasculară și până la faza reologică. Aceste alterări constituie, pe de o parte, posibile explicații fiziopatologice ale manifestărilor trombohemoragice, iar pe de altă parte influențează metodele de explorare paraclinică.

Testele efectuate de ROTEM reprezintă la ora actuală cea mai bună metodă de monitorizare a hemostazei la pacientul cu hemoragie masivă. ROTEM este un predictor precoce al necesității transfuziei de sânge și derivate la pacienții cu traumă nepenetrantă și un indicator al necesității reexplorării chirurgicale de urgență, atunci când nu este identificată nicio tulburare de coagulare. Costurile directe ale testelor de coagulare de rutină și ale testelor ROTEM sunt comparabile; în plus, acestea din urmă pot scurta timpul de operație, reduce numărul de reintervenții chirurgicale, optimizează transfuzia de sânge și derivate, prin toate acestea reducându-se considerabil costurile indirecte legate de managementul terapeutic al pacientului traumatic cu hemoragie severă.

BIBLIOGRAFIE

1. Acosta J.A., Yang J.C., Winchell R.J., et al. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *J Am Coll Surg* 1998, 186:528-533.
2. Sauaia A., Moore F.A., Moore E.E., Moser K.S., Brennan R., Read R.A., Pons P.T. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995, 38:185-193.
3. Sørensen J.V., Rahr H.B., Jensen H.P., et al. Markers of coagulation and fibrinolysis after fractures of the lower extremities. *Thrombosis Research* 1992;65:479-86
4. MacLeod J.B.A. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J of Trauma* 2003; 55: 39-44
5. Brohi K. Acute traumatic coagulopathy. *J of Trauma* 2003; 54: 1127-1130
6. Sørensen J.V. Levels of fibrinolytic activators and inhibitors in plasma after severe trauma. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1994;5:43-9
7. Sørensen J.V., Jensen H.P., Rahr H.B., et al. Haemostatic activation in patients with head injury with and without simultaneous multiple trauma. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1993; 53: 659-65
8. Borris L.C., Sørensen J.V., Jensen H.P., et al. Fibrinogen and fibrin derivatives in traumatized patients: Relation to injury severity and posttraumatic pulmonary dysfunction. *Haemostasis* 1993;23(2):91-97
9. Wenker O.C., Wojciechowski Z., Sheinbaum R., Zisman E. Thrombelastography. *The Internet Journal of Anesthesiology* 2000; Volume 1, Number 3
10. Narani K.K. Trombelastography in the perioperative period. *Indian Journal Anaest.* 2005; 49(2):85-95
11. Petroianu G.A., Liu J., Maleck W.H., et al. The effect of in vitro hemodilution with gelatin, dextran, hydroxyethyl starch, or Ringer's solution on Thrombelastograph. *Anesth Analg* 2000, 90:795-800
12. Aucar J.A., Norman P., Whitten E., et al. Intraoperative detection of traumatic coagulopathy using the activated coagulation time. *Shock* 2003, 19:404-407
13. Acosta J.A., Yang J.C., Winchell R.J., et al. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *J Am Coll Surg* 1998, 186:528-533.
14. Ekseth K., Abildgaard L., Vegfors M., et al. The in vitro effects of crystalloids and colloids on coagulation. *Anaesthesia* 2002, 57:1102-1108
15. Jamnicki M., Zollinger A., Seifert B., et al. Compromised blood coagulation: an in vitro comparison of hydroxyethyl starch 130/0.4 and hydroxyethyl starch 200/0.5 using thrombelastography. *Anesth Analg* 1998, 87:989-993.
16. Entholzner E.K., Mielke L.L., Calatzis A.N., et al. Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000, 44:1116-1121
17. Vincent J.L., Rossaint R., Riou B., et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European perspective. *Crit Care* 2006; 10(4): R120
18. Gentilello L.M., Pierson D.J. Trauma critical care. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 604-7
19. Rossaint et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Critical Care* 2010, 14:R52
20. CRASH-2 trial collaborators. 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 Jul 3; 376(9734):23-32