



REVIEW



our **HEROs**

# ELITE

## education

### **Ošetření zevního krvácení v TCCC: hemostatické obvazy na chitosanovém základu**

Autor: Brad L. Bennett, PhD, NREMT-P; Lanny F. Littlejohn, MD; Bijan S. Kheirabadi, PhD.  
Zpracoval: Jaroslav Duchoň

**Abstrakt:**

krvácení zůstává vedoucí příčinou bojových úmrtí a hlavní příčinou úmrtí z potenciálně přežitelných poranění. Velké pokroky byly učiněny v kontrole končetinových krvácení, za pomoci TQ, avšak ne všechna poranění, jsou přístupná aplikaci těchto pomůcek. Topické hemostatické obvazy/agens, taktéž přispěly k úspěchu v kontrole končetinových a kompresibilních junkčních krvácení a jejich úspěšnost vzrůstá s tím, jak jsou vyvíjeny pokročilé produkty. Od přidání hemostatika Combat Gauze do TCCC guidelines, v dubnu roku 2008, jsou k dispozici setrvalá data o tom, že chitosanová hemostatika mají u simulovaných krvácení na zvířecích modelech minimálně stejnou úspěšnost, jako Combat Gauze. Úspěšné výsledky jsou také zaznamenány při užívání novějších, na chitosanu založených hemostaticích a to v civilních nemocničních zařízeních a přednemocničním bojovém prostředí. Navíc, nebyly zaznamenány komplikace nebo bezpečnostní hrozby v těchto případech napříč obdobím, ve kterém se na chitosanu založená hemostatika používala jak v civilním, tak i vojenském přednemocničním prostředí. Následně, po desetiletí klinického používání, je zde přidán benefit a dobrý bezpečnostní výstup při používání chitosanových obvazů. Z těchto důvodů, mnoho specifických amerických SF jednotek, NATO armád, záchranných složek a policejních sborů, již celoplošně zavedlo do užívání tuto nová doporučená hemostatika na chitosanové bázi. Na základě minulých úspěchů z bojového prostředí, navrhuje tento report nosit Combat Gauze jako hemostatikum volby, spolu s nově přidáním a doporučeným hemostatikem Celox gauze a Chitogauze.

**Předpokládaný důvod navrhované změny:**

- 1) Od dubna 2008, nebyla učiněna žádná formální změna návrhu, zahrnující další hemostatika do TC3 guidelines a to i přes vědomí, že některá z hemostatik prokázala během experimentů shodnou nebo větší úspěšnost, než QuikClot Combat Gauze (QCCG), bez zaznamenaných komplikací.
- 2) Jsou zde setrvalá data ze simulovaných krvácení na zvířatech, že jsou chitosanová hemostatika vyvinutá pro bojové podmínky, minimálně stejně účinná, jako Combat Gauze. Existuje 8 reportů, které udávají shodnou úspěšnost, jako Combat Gauze, jenž jsou na bázi chitosanu.
- 3) Combat Gauze byla vybrána pro přidání do TC3 guidelines, protože byla dvěma laboratořemi ministerstva obrany zjištěno, že je úspěšná u nekoagulopatických zvířecích modelů. Nicméně ostatní studie na zvířatech a klinické zprávy poukázaly na

nesrovnalosti s Combat Gauze, steně jako chabou úspěšnost u koagulopatii indukovaných zvířecích modelů. U série případů (n=19) bojových zranění, bylo sedm pacientů ošetřeno Combat Gauze (dva ze sedmi byli koagulopatičtí) v přednemocničním prostředí, která byla na operačním sále odstraněna a nahrazena jiným hemostatikem, k získání kontroly nad krvácením. Nicméně takřka nedávno, Combat Gauze prokázala dobrou úspěšnost v jiných koagulopatických zvířecích studiích, ve srovnání se standardní gázou.

4. V současné době, neexistuje jediné hemostatikum nebo obvaz, které by mělo všechny ideální charakteristiky pro bojová traumata. Protože 38% všech bojových zranění, vyžadujících krevní transfúze, je koagulopatických, je zde potřeba zdokonaleného hemostatika, jakým je na chitosanu založený obvaz nebo fibrinový obvaz, který může zastavit krvácení nezávislé na stavu koagulace. Fibrinové obvazy jsou efektivní, ale nejsou dostatečně levné na to, aby je u sebe nosil jednotlivec a jsou lépe uzpůsobeny pro chirurgickou aplikaci. Pro porovnání, chitosanová hemostatika fungují nezávisle na porušování srážlivých cest a setrvale jsou udávány jako úspěšné u koagulopatických stavů (hypotermie nebo léčba Heparinem), s využitím zvířecích modelů.

6. Úspěšné výsledky jsou také zaznamenány s využitím novějších, na chitosanu založených obvazech (Celox gauze), v civilním, nemocničním (chirurgickém) a přednemocničním bojovém prostředí. Navíc napříč roky používání na chitosanu založených hemostaticích, nebyly zaznamenány žádné komplikace nebo bezpečnostní rizika, spojená s jejich aplikací (Hemcon bandage a Celox granules) a to jak v civilním, tak i vojenském sektoru.

7. Z důvodu déletrvající historie používání chitosanu a bezpečnosti u zvířecích modelů, přednemocničním i chirurgickém prostředí bez komplikací, byla chitosanová hemostatika přijata k užívání (buďto nošeny s Combat Gauze nebo samostatně) u specifických US SF v britském ministerstvu obrany a nejméně u osmi jiných NATO armád (Celox gauze a Celox rapid); na urgentním příjmu v Medical College of Georgia Hospital (Chitogauze); California Emergency Medical Service (Celox gauze, Celox rapid, Hemcon chitoflex, spolu s QC Combat Gauze) a u množství elitních amerických policejních jednotek (Celox gauze, Celox rapid, Chitogauze)

8. Kuprospěchu ostatních, by měli mít zdravotníci k dispozici vícero možností, k řešení bojových traumat (pomůcky na zajištění DC a léky na tlášení bolesti); specifické, na chitosanu založené obvazy, by měly být k dispozici zdravotníkům a prvním reagujícím oso

bám, jako další z možností kontroly závažného krvácení.

#### **Pozadí:**

Ačkoli měla agresivní kontrola zevního krvácení v PNP značný dopad na morbiditu a mortalitu během nedávných konfliktů v Afghanistanu a Iráku, přetrvává krvácení vedoucí příčinou bojových úmrtí a hlavní příčinou úmrtí, na potenciálně zachrannitelná poranění. Společné úsilí z Naval Medical Research Center, the US Army Institute of Surgical Research, US Central Command, US Special Operations Command, vedlo k rozšíření distribuce a používání intervencí, ke kontrole krvácení, z rukou prvních reagujících osob. Velké pokroky byly učiněny v kontrole končetinových krvácení, za pomoci TQ. Topická hemostatická agens (granule, prášky) a obvazy (agens napuštěné gázy nebo obvazy), taktéž přispěly k úspěchu v kontrole končetinového a kompresibilního junkčního krvácení a jejich úspěšnost pokračuje zvyšovat vývoj mnohem účinnějších produktů. I přes tyto nedávné pozitivní změny, zde zůstávají požadavky na pokračující výzkum a vývoj pomůcek, určených ke kontrole krvácení, s cílem pokročit ve snížení potenciálně zachrannitelné míře úmrtí (přibližně 24%) u operujících jednotek na 0% až 3% míru úspěšnosti, kterou demonstruje 75. Regiment US Army. Kolektivní studie prvních generací hemostatik, byla esenciální pro CoTCCC, k vyšetření na důkazech založených výzkumů a učinění rozhodnutí pro výběr Hemcon Bandage, jako prvního hemostatického agens v roce 2003 a QuikClot granules, jako agens záložního, které se v TCCC guidelines objevilo v roce 2006. Následně na to, bylo testováno velké množství hemostatik druhé generace a to jak US Army a Institute of Surgical Research, tak i Naval Medical Research Center. Obě laboratoře ministřeva obrany uvedly, že QCCG, Woundstat a Celox, byly setrvalé mnohem efektivnější, nežli prvotně vybraná, první generace hemostatik. Následně, v dubnu 2008 CoTCCC zvolila Combat Gauze, jako doporučené hemostatikum první linie, k ošetření život ohrožujících krvácení z ran, nepřístupných aplikaci TQ. WoundStat byl doporučován jako záložní agens, protože zdravotnický personál vyjádřil zvýšený zájem o hemostatické obvazy gázového typu, spíše, nežli granuláty. Nicméně na základě následných bezpečnostních zvířecích studií, byl Woundstat odstraněn z TC3 guidelines. Topická hemostatika jsou nejčastěji klasifikována podle mechanismu účinku, do 3 typů.: koncentrátoři faktorů, adsorbujících vodu z krve, když koncentrují přítomné srážlivé faktory (QuikClot granule). Prokoagulanty buďto aktivují srážlivou kaskádu (Combat Gauze) nebo poskytují

srážlivé faktory, jako fibrinogen anebo trombin.

Mukoadheziva jsou primárně založena na chitosanu a pracují na základě vzájemného spojování buněčných krevních komponentů, k vytvoření mukoadhezivní bariéry (Hemcon bandage, Chitogauze, Celox gauze). Některá hemostatická agens a obvazy, fungují na více než jednom mechanismu. Například Combat Gauze, je jako koncentrátoři faktorů (gázou absorbuje vodu), tak i prokoagulant. (aktivuje srážlivou kaskádu kaolinovou složkou).

Smith a kol. představili poslední hemostatické obvazy od doby, kdy byly CoTCCC schválena topická hemostatika. Těmito novějšími agens jsou Celox gauze, Celox rapid, Hemcon, Chitogauze, Traumastat, Omni-Stat, Salmon Thrombin fibrinogen, Modified rapid deployment hemostat a Minisponge dressing. Nicméně tato všechna hemostatika nejsou z důvodu vysoké ceny určena k umístění do výbavy jednotlivce nebo nejsou ještě schválena FDA a tudíž komerčně dostupná. Nedávný článek o třetí generaci hemostatik (duben 2008 do současnosti), poskytuje na důkazech založenou revizi zvířecích studií a klinických případů (nemocničních i přednemocničních), podporujících přidání specifických, na chitosanu založených obvazů, do TC3 guidelines. Další ideální vlastností hemostatických obvazů, je zvažování přidání radiokontrastního pruhu, činícího obvaz snadněji identifikovatelným. Zdravotníci mohou tyto hemostatické obvazy umístit hluboko do junkčních oblastí, ke kontrole závažných krvácení. Taktéž chirurgové občas používají tyto obvazy k vnitřním aplikacím (mimo předepsaná místa) a radiokontrastní pruh může napomoci k snadnější lokalizaci obvazu v tkáni, do které byl umístěn. Produkty Celox gauze, měly přidat kontrastní pruh v roce 2014.

#### **Na chitosanu založená agens a obvazy:**

Chitosan má široké spektrum užití a byl rozsáhle studován na biomedicinském poli. Je vysoce biokompatibilní. Chemické složení bylo již dříve popsáno. Chitosan odkazuje na sérii polymer, odvozených z chytinu korýšů a jejich komplexem uhlovodíků, které jsou biodegradabilní. Chitosan se v těle rozkládá na glukosamin a komponenty N-Acetyl glukosaminu. Značné bezpečnostní studie, byly u chitosanu prováděny po několik desetiletí. Nedávné revize článků shrnují zbytkové množství bezpečnostních studií, což z chitosanu činí ideální látku pro široké spektrum aplikací, včetně hojení ran. V roce 1997, Rao a Sharma zkoumali hemostatický mechanismus chitosanu a jejich nálezem bylo, že se chitosan jeví být nezávislý na klasické prokoagulační kaskádě. V roce 2010, Millner a kol. podpořili tento výzkum závěrem,

že hemostatická aktivita chitosanu, je zřejmě způsobená díky elektrostatické interakci mezi negativně nabitými buněčnými membránami erytrocytů a pozitivně nabitým chitosanem. tato interakce chitosanu s červenými krvinkami, vytváří adherentní gel, který tamponuje ránu. Bylo také zjištěno, že chitosan pracuje na principu adheze a agregace destiček. Nicméně v roce 1992, Klokewold a kol. poukázali na to, že chitosan byl efektivní v přítomnosti antagonisty destiček (Epoprostanol) naznačující, že nezáleží výlučně na aktivaci nebo agregaci destiček, aby byl chitosan efektivním hemostatikem. Protože chitosan pracuje primárně díky elektrostatické interakci s erytrocyty, může být hemostatické agens efektivní v přítomnosti koagulopatie. V laboratorních testech byla prokázána účinnost na chitosanu založených hemostaticích, při krvácení z jater, v přítomnosti střední systemické heparinizace prasečích modelů nebo u modelu tepenného krvácení warfarinem ošetřených, hypotermických krys. Chitosan byl také efektivní u řady koagulopatických scénářů krvácení a zahrnujících závažné koagulopatie. Pokud chitosan změní srážlivé parametry měřené tromboelastografií, indikoval by mechanismus jiný, než přitahováním erytrocytů. Kheirabadi a kol. přišli s in vitro studií tromboelastografie na krvi vystavené chitosanovému obvazu (Celox, Hemcon), stejně tak, jako na minerálech založených hemostaticích, a uvedli, že Celox a Hemcon bandage neprokázali žádný efekt na srážlivé parametry (ne prokoagulant), poskytující další důkaz, že hemostatická funkce chitosanových hemostatik, je zprostředkována hlavně skrz jejich tkáňovou adhezi. Na rozdíl od toho, na minerálech založená hemostatika mají značný efekt na akceleraci srážlivého procesu, patrného na tromboelastografu. V roce 2011 Watter a kol. také zjistili, že na chitosanu založená Celox gauze, nemá žádný efekt na in vitro parametry srážení elastografu.

### **Body k diskuzi:**

Interpretace úspěšnosti hemostatik mezi modely poranění, může být náročné u studií, založených na zvířecích modelech. Devlin a kol. uvedli, že ideální raný model neexistuje, z důvodu obtížnosti vytvoření standardizovaného krvácivého modelu (různé proměnné), např. příprava rány, splenektomie zahrnutá do modelu, mechanismus úrazu, doba trvání volného krvácení, technika aplikace do rány, doba trvání minimální komprese, frekvence manuálního tlaku se znovukrvácením, proměně tekutinové resuscitace a trvání doby pozorování.

Před několika lety, schvalovací skupina ministerstva obrany akceptovala standardizovaný prasečí raný

model (6mm arteriotomie sehnání tepny) pro aplikaci topických hemostatických agens, s cílem snížit omezení a rozdíly výsledků napříč těmito studii.

### **Úspěšnost hemostatických agens:**

Ministerstvem obrany sponzorovaná studie Naval Medical Research Unit San Antonio, hodnotila největší počet hemostatických ob vazů od konce fáze druhé generace hemostatik (duben 2008). Tato studie použila standardizovaný krvácivý model, pro topickou aplikaci hemostatik. Výzkumníci testovali 4 gázová agens a porovnávali je s Combat Gauze. Tři z těchto ob vazů, byly chitosanové gázy a jedno byla dvouvrstvá Combat Gauze XL., s větším množstvím kaolinu, ve srovnání s jeho původní verzí. Každá gázová skupina se skládala z 10 randomizovaných zvířecích modelů. U každého subjektu bylo k ošetření použito jedno z pěti hemostatických agens: Combat Gauze, Combat Gauze XL, CeloxTrauma Gauze, Celox Gauze a Chitogauze. Poté byl po dobu 3 minut aplikován přímý tlak a zvířata byla rychle resuscitována k dosažení a udržení MAP 60mmHg, po dobu 150 minut. nebo do smrti zvířete. Přežití zvířete hemostáza a krevní ztráta, byly hodnoceny jako primární cílové body a ukazatelé úspěšnosti. Tato studie zjistila, že FDA schválená hemostatická agens fungovala stejně dobře, jako v současnosti TCCC doporučená agens (Combat Gauze), v podmínkách nástupu hemostázy, krevní ztráty po ošetření a míry přežití. Nicméně u tohoto modelu, Celox gáza ( $p=0,046$ ) a Combat gauze XL ( $p=0,026$ ) předčily Combat Gauze v dosažení úvodní, desetiminutové hemostázy. Následně Celox gauze a Chitogauze, měli vyšší 150 minutové hodnoty přežití (90% a respektive 70%), nežli 60% hodnoty u Combat Gauze. Tyto rozdíly nebyly nicméně statisticky významné. Schwartz a kol. porovnali Chitogauze s Combat gauze, u standardního USAISR modelu a nenalezli žádné významné statistické rozdíly mezi skupinou Chitogauze a Combat gauze, v souvislosti s časem hemostázy, požadavky na resuscitační tekutiny, krevní ztrátou a mírou přežití. Nicméně tito autoři uváděli silné trendy u všech výsledků skupiny Chitogauze, nad skupinou Combat Gauze, zahrnující průměrný čas k dosažení hemostázy (13 minut vs. 32 minut) a průměrnou krevní ztrátu, následující aplikaci hemostatických ob vazů (304ml vs. 796ml). Poznamenali, že rozdíly patrné mezi jednotlivými skupinami nedosáhly statistické významnosti, z důvodu malé velikosti vzorku. U výcvikového modelu kozy, bylo provedeno několik mnohočetných tepenných poranění (50% transsekce skalpelem) = (126 poranění u 45 zvířat), jako součást TCCC výcviku.

Několik na chitosanu založených obvazů (Hemcon bandage, Celox Gauze, Chitogauze), bylo testováno a srovnáváno s Combat gauze. Nebyla nalezena žádná významná rozdílnost u dvou a čtyřminutové hemostázy, stejně tak, jako odhadovaný objem krevní ztráty po ošetření. Z důvodu povahy této studie, byly matoucí četné nekontrolované proměnné (místo a stupeň transekce, výchozí MAP, resuscitace k dosažení MAP, atd.); nicméně výsledky dodaly hodnotné a trvalé důkazy pro zavedení na chitosanu založených obvazů.

Dvě studie porovnávaly Combat gauze s chitosanem pokrytou gázou, ve scénářích Care Under Fire., bez kompresního času, za využití modelu s 6mm arteriotomií stehenní tepny. Tito autoři srovnávali Combat Gauze se standardní gázou. Nebyly nalezeny žádné rozdíly v krevní ztrátě po samotném ošetření nebo v míře přežití. V roce 2013, Kunio a kol. srovnávali novější, na chitosanu založenou gázu Celox Rapid s Combat Gauze, v tom samém CUF modelu. Všechna zvířata přežila dokončení studie. Jediným významným zaznamenaným rozdílem, byly kratší časy aplikace Celox Rapid a tento model měl také sníženou krevní ztrátu po samotném ošetření. Interpretace těchto studií je mnohem obtížnější, protože všechny subjekty se dožili ukončení studie. Je potřeba zmínit, že CUF nezahrnuje ošetření poranění jakýmkoli typem hemostatického obvazu. Britský ministr obrany vybral třetí generaci hemostatika Celox Gauze, pro bojové použití celou britskou armádou, s rozšířeným využitím jejich M.E.R.T týmy (Medical Emergency Response Team), určenými pro vzdušné odsuny. Jedna z NATO armád zaznamenala efektivitu hemostatického obvazu, včetně dvou pacientů, s prolongovanou aplikací Celox Gauze, po dobu 12 a 24 hodin, bez jakýchkoli komplikací a to konkrétně na úrovni ROLE 2.

### ***Koagulopatie a kontrola krvácení:***

akutní koagulopatie byla shledána u více než 38% závažně zraněných bojových traumat, vyžadujících masivní transfúzi při příjezdu na úroveň CSH (Combat Support Hospital). V civilním prostředí, bylo 25% trauma pacientů koagulopatických, při příjezdu na Level 1 trauma centra. Většina studií na zvířecích modelech, použila k testování hemostatických produktů modely koagulopatických poranění jater. U těchto modelů vyšly jak Combat Gauze, tak i chitosanové obvazy, s povzbudivými výsledky. Nicméně tento model představuje vnitřní aplikaci při vysokém průtoku, avšak nízkém tlaku krvácení, které není srovnatelné s letálním končetinovým krvácením.

Byly publikovány dvě studie, které využily USAISR

standardizovaný model, který čelil dilučním a hypotermickým koagulopatickým podmínkám. U prvního modelu, byly Combat Gauze a Woundstat porovnávány s fibrino-trombinovým obvazem (FAST). U tohoto modelu dostala Combat Gauze krvácení pod kontrolu pouze u 5 z 15 subjektů, zatímco FAST, byl úspěšný v 10 z 15 modelů. Tyto výsledky nicméně nedosáhly statistické významnosti. Navíc Floyd a kol. zaznamenali chabou úspěšnost Combat Gauze u hemodilučního koagulopatického prasečího modelu (60% objemu krve bylo odstraněno a nahrazeno stejným množstvím koloidu), s pouhým 50% přežitím zvířat. Tyto nesouměrné výsledky jsou pravděpodobně zapříčiněny rozdíly v závažnosti a mechanismu indukce koagulopatie jednotlivých studií. U USAISR modelu, byla závažná koagulopatie indukována náhradou 50% objemu krve prasete, za syntetický koloid Hextend a 32° hypotermii, zatímco ostatní studie využily buďto systémovou heparinizaci nebo indukovaly hypotermii k produkci střední koagulopatie. V březnu 2013, byla Combat Gauze schválena FDA. Byla testována v klinických podmínkách a její účinnost byla prokázána pouze u pacientů, léčených antikoagulancii (Heparin, Clopidrogel bisulfát a Warfarin). FDA nebyla poskytnuta žádná klinická datao zaznamenání účinnosti Combat Gauze u trauma indukovaných koagulopatických pacientech. Jak bylo dříve popsáno, chitosan funguje nezávisle na koagulační kaskádě. Na základě vysoké incidence koagulopatických pacientů, vyskytujících se ve vojenských nemocnicích, je všeobecná úspěšnost na chitosanu založených obvazech, ke kontrole koagulopatického krvácení, důležitým bodem. Tyto dvě studie Kheirabadiho a kol. a Floyda a kol. navrhuji, aby Combat Gauze nebyla hemostatikem volby u externí aplikace koagulopatických bojových traumat. V současnosti není dostupná žádná publikovaná studie, která by srovnávala účinnost Combat Gauze a nových, na chitosanu založených hemostaticích, u letálních koagulopatických ran zvířecích modelů. Dřívější screeningový test malého vzorku dvou chitosanových obvazů (Celox a Chitogauze) u koagulopatického prasečího modelu USAISR (hypotermie a hemodyluce), neprokázala žádný úspěch, když byly tyto obvazy použity k zástavě letálního arteriálního nebo smíšeného krvácení z měkkých tkání (nepublikovaná data, Kheirabadi, 2011). Nicméně, jak zde bylo indikováno dříve, tyto nepublikované nálezy jsou v kontrastu se šesti dříve publikovanými zvířecími studiemi, zaznamenávajícími úspěšnost chitosanových obvazů, při koagulopatických podmínkách. Jeden publikovaný případ hrudní chirurgie a dva publikované případy bojových poraněných, s traumatem

indukovanou koagulopatií, taktéž podpořili efektivitu na chitosanu založených hemostaticích u koagulopatických pacientů. Je důležité poznamenat, že bez ohledu na to, jaká metoda je použita v laboratorních podmínkách k vytvoření koagulopatického zvířecího modelu, se tyto modely pokouší replikovat odchylky, srovnatelné s aktuální kaskádou metabolických poruch z trauma-indukované koagulopatie (Trauma Induced Coagulopathy), která je patrná u bojových zraněných. U závažných traumat (tupých/penetrujících), ústících v masivní poškození tkání, v kombinaci se šokem, jsou centrálními mechanismy akutní traumatické koagulopatie (ATC). To je charakterizováno aktivací proteinu C, ústícím v antikoagulaci, hyperfibrinolýzu a vyčerpání fibrinogenu. tyto úvodní události s akutními traumatickými koagulopatiemi, vedou ke zhoršení pacientova výsledného stavu a zvýšení mortality. Ostatní známé iatrogenní příčiny koagulopatie, jsou sekundárně k ATC, intravenózní hemodiluce tekutin, hypotermie a acidóza (letální trias), která sama o sobě nebo dohromady exacerbuje hypokoagulační stav, s výslednou systémovou TIC. Jak bylo uvedeno dříve, z důvodu obtížné interpretace hemostatické účinnosti mezi ranými modely, je většina zraků upřena na standardní USAISR model s 6mm arteriotomií. Navíc jeden ze současných přetrvávajících předpokladů u současných zvířecích modelů je ten, že výsledek úspěšných studií je aplikovatelný na lidské zranění, s komplexní a proměnnou geometrií poranění. Navíc, aplikace hemostatika první reagující osobou, která může mít menší zkušenosti s aplikací obvazu, může být odlišná od té, kterou má výzkumník v laboratoři a to částečně v kontextu s bojovým prostředím, světelnými podmínkami a extrémní počasí a neodmyslitelnou přítomností nepřítele. Studie této série případů silně podpořila efektivitu hemostatických obvazů v situacích, kdy se aplikují v přednemocničním prostředí. Existovala také některá omezená množství informací od pozemních a námořních zdravotníků, které dokladovaly vysokou míru úspěšnosti hemostatika Combat Gauze. Téměř polovina hodnocených dotazovaných použila hemostatika na své zranění, přičemž 129 použitých hemostatik byly Combat Gauze, 24 Chitogauze a 9 Celox Gauze. Většina souhlasila, že byly efektivní v kontrole krvácení (90,7%; 79,2% a 100%).

### **Bezpečnost hemostatických produktů:**

Hemostatická agens jsou FDA shledána jako zdravotnické prostředky třídy II a obdržely schválení pro trh, jako produkty pro vnější dočasnou kontrolu krvácení. Cílem testů FDA, je provádět standardní

bezpečnostní testy na zhodnocení nežádoucího (např. toxického) efektu chemických prvků, které se mohou uvolňovat ze zdravotnického prostředku. Následně tyto testy nehodnotí jakýkoli produkt pro jeho biokompatibilitu a zda je daný produkt bezpečný pro aplikaci přes zevní poranění, s potenciálním vstupem do systémové cirkulace. Tyto standardní testy jsou vyžadovány FDA u hemostatik, která se jeví jako protrombotická nebo granulární. Do současnosti nebyla zveřejněna žádná studie, s využitím stejných bezpečnostních hodnocení, u jakéhokoli jiného hemostatického produktu než toho, který byl proveden Kheirabadim a kol. v roce 2010 u Combat Gauze (kaolinem impregnovaná gáza) a WoundStat (Smektit - jílový minerál, aplikovaný jako granule). Možný důvod nedostatku studií, využívajících tyto metody, by mohl být způsoben malým množstvím akceptovaných souhlasných názorů mezi DoD a akademickými laboratoři pro standardizované bezpečnostní testování. Bezpečnostní testování na USAISR, bylo zahájeno po schválení Combat Gauze a WoundStat, komisí pro TC3, v dubnu roku 2008. Navazující studie byla vyhodnocena jako nezbytně nutná poté, co byly úvodní úspěšné studie doplněny o případy, ve kterých se malé granule WoundStat vyskytly uvnitř poraněné cévy, kde by mohly vést k tromboembolickým komplikacím, zatímco žádné abnormality nebyly pozorovány u standardní gázy nebo Combat Gauze. WoundStat granule a trombus, byly také nalezeny v plicích jednoho z prasečích modelů. Histologické vyšetření odhalilo významné poškození endotelu a transmurální vrstvy, u WoundStatem „léčených“ poraněných cév. Byly zaznamenány pouze nepatrné histologické změny u standardní gázy a Combat Gauze. Tyto obavy vedly výzkumníky k zhodnocení bezpečnosti Combat Gauze a WoundStat kvůli tomu, že obě hemostatika obsahují minerální částice, ovšem s rozdílným složením, velikostí a množstvím. CT-angiografie a přímé pozorování ukázaly, že většina cév, ošetřených granulemi WoundStat, byla ucpana velkými tromby, zatímco u standardní Combat Gauze, nebyly pozorovány žádné abnormality. Granule WoundStatu a tromby, byly nalezeny také v plicích, jednoho z prasečích modelů. WoundStat se skládá z jílových částic Smektitu a byl aplikován hnětením volných jílových granulí, vytvářením produktu kolem poraněných cév. Objevení jílových částic WoundStatu v krvi, bylo důvodem obav pro některé vědce, z důvodu povahy tohoto produktu a metody aplikace. Testy USAISR ukázaly, že jílové částice mohou vstoupit do oběhové soustavy a mohly by zvýšit obavy kolem potenciálních rizik ostatních minerálních částic, včetně těch,

obsažených v Combat Gauze (Kaolin). Combat Gauze má více redukovanou úroveň minerálních částic a odlišnou metodu aplikace minerálů (kaolinem impregnovaná gáza). Studie Floyda a kol. z roku 2012 a Kheirabadiho a kol. z roku 2010 předložila důkazy místní formace sraženiny a okluze cév, ošetřených Combat Gauze s CTA cév (CT-Aniografie). Je pochybné, že tyto nálezy Floyda a kol. (2012) a Kheirabadiho a kol. (2010), přinášejí riziko tromboembolických událostí, s použitím Combat Gauze, protože tyto studie neudávaly propagaci krevní sraženiny intravaskulárně. Následně, jako podpora těchto nízkých komplikací, byla Combat Gauze rozšířena ve výbavě jednotlivce v bojových podmínkách a to konkrétně od dubna roku 2008 až po současnost a to jak US, tak i NATO armádami. Neexistují žádné zprávy o komplikacích spojených s aplikací Combat Gauze. Navíc Ran a kol. v roce 2010 nezaznamenali žádnou komplikaci nebo vedlejší efekt u 14 použití (z celkového množství 56 hemostatických intervencí u 35 případů) u Izraelské armády. Combat Gauze byla aplikována na poranění hlavy, krku, axil, hýždí, břich, zad a pánve v 10 případech a do oblasti končetin ve 4 případech. U 13 případů (93%), byla poranění způsobena výbuchem nebo střelbou. Míra úspěšnosti byla stanovena na 79% (11 ze 14). Nebyly zaznamenány žádné komplikace nebo tromboembolické události. Profesionální záchráci uváděli autorům této studie Combat Gauze, jako efektivní a bezpečný produkt. Při srovnání Celox Gauze, HemCon gauze a ostatních produktů, na chitosanu založená hemostatika obsahují mnohem větší částice bioabsorbovatelného chitosanu, které k sobě přilnou poté, co se dostanou do kontaktu s tekutinami. Metody manuální aplikace chitosanové gázy, jsou identické s technikou aplikace Combat Gauze, avšak zcela odlišné od aplikace jílových granulí hemostatika WoundStat. Chitosan vytváří lokalizovaný hemostatický efekt pouze v oblasti poškozené cévy/cév. Jak je uvedeno v tab. 4, Celox Gauze bylo úspěšně ošetřeno velké množství zraněných (zranění způsobená fragmenty po explozích a střelných poraněních do oblasti dolních končetin, pánevní oblasti, krku, uší a nosu), u všech došlo k zastavě krvácení, bez komplikací. Následně je zde nízké riziko komplikací a embolické migrace v cévách, spojených s obvazy, obsahujícími chitosan. Ostatní studie na zvířatech také vyhodnotily bezpečnost hemostatických obvazů při krátkodobém užití (2-3 hodiny). Watters a kol. uvedli, že když byly použity standardní gáza Combat Gauze, Celox Gauze u jejich modelu poranění stehna, měly všechny obvazy podobný nález mírného otoku intimy a médiu, v histologickém vyšetření.

Nebyla pozorována žádná zanícení, nekrózy nebo zbytky částí obvazů v cévních stěnách. Mezi hemostatickými obvazy nebyly nalezeny žádné histologické nebo ultrastrukturální rozdíly.

Schwartz a kol. provedli histologickou analýzu, jako součást jejich bezpečnostního hodnocení vzorků stehenních tepen, která ústila v eutanázii sedmi prasečích modelů (3 z chitosanové a 4 z Combat Gauze skupiny). Zveřejnili, že histologické vzorky cév obou skupin, představovaly organizovanou sraženinu, a že zde nebyl žádný důkaz kaolinu nebo chitosanu ve sraženinách nebo uvnitř poraněných cév. Výsledky Rall a kol. podporují nízké riziko obvazů, založených na chitosanu. Nezaznamenali žádné významné histologické poškození jakékoli z vyšetřovaných tkání, mezi všemi gázovými skupinami. Byla zde určitá ztráta buněk endotelu v blízkosti poranění a mírná nekróza svalů u všech gázových skupin. Zaznamenali i určitý cizí materiál u všech tkání skupiny Celox Gauze, což bylo udáváno jako pravděpodobná rezidua chitosanu. U žádné ze skupin, nebyla pozorována trombóza cév a uvnitř cév nebyl nalezen žádný materiál, z jakékoli hemostatické gázy.

#### ***Prolongované zevní a vnitřní aplikace hemostatických obvazů:***

***Externí aplikace:*** většina studií na zvířatech hodnotila účinnost hemostatických agens a obvazů na základě míry přežití mezi 1-4 hodinou od vzniku poranění. Toto byl dostatečný časový interval pro bojové podmínky a pozemní i vzdušnou evakuaci do chirurgické péče. Cílový čas, který by rádi dosáhli, je 60 minut od vzniku zranění, do předání chirurgickému týmu. Tato maximální 4 hodinová studie, je pravděpodobně nedostatečná pro vyšetření efektivity hemostatických obvazů a přežití zvířat v PFC a prodloužené evakuaci trauma scénářů, mezi 24 a 72 hodinami. V současné době je k dispozici pouze malé množství klinických případů, které zaznamenaly aplikaci hemostatických obvazů (Celox Gauze) u 4 pacientů kontinuálně po dobu 12 a 48 hodin. Tan a kol. zaznamenali poranění po IED a střelná poranění sedmi pacientů. Dva ze sedmi bojových zraněných, měli déletrvající aplikaci Celox Gauze. První pacient (č.5), měl závažné střelné poranění paže, nohy a hýždí. Nejvíce přetrvávalo krvácení z velké rány na hýždích. „Packing“ sterilní gázou mělo nedostatečný hemostatický efekt. Jakmile byla do rány vpravena Celox Gauze, krvácení bylo zasataveno. Rána byla prohlédnuta po 12 a 24 hodinách a bylo zaznamenáno, že zde není přítomno již žádné další krvácení a po 24 hodinách byla Celox Gauze snadno vyjmuta. Další pacient (č.7) měl otevřenou zlomeninu

stehenní kosti stupně 3, s fragmentem kosti, vystupujícím skrz kožní kryt a známkami infekce rány. Na základě předchozí historie zlomeniny stejné končtiny, byla provedena gilotinová amputace nad kolenem. Pooperačně byl aplikován tlakový obvaz, ale i po 6 hodinách rána stále krvácela. Celox Gauze byla poté aplikována na otevřenou ránu a byl aplikován tlak po dobu 5 minut a znovu umístěn tlakový obvaz. Po dobu dalších 12 a 24 hodin již rána dále nekrvácela a nebyly patrné známky infekce. V kazuistice Schmid a kol., podstoupila 32 letá žena elektivní císařský řez, v 37 týdnu gravidity, pro kompletní placenta previa. Během procedury, byla placenta vybavena manuálně, bez obtíží. Nebyly zde známky placenta accreta. Dvě hodiny po tomto chirurgickém zákroku, bylo pozorováno vaginální krvácení, které bylo léčeno přidáním oxytocinu a infúzí sulprostonu, spolu s manuální kompresí. Z důvodu kontroly závažného porodního krvácení, které nebylo možné kontrolovat, se rozhodli provést těsný uterovaginální „packing“, za pomoci Celox Gauze. Bylo dosaženo hemostázy a Celox Gauze byla ponechána v děložepo dobu 36 hodin. Pacientka byla koagulopatická a vyžadovala 10 jednotek červených krvinek, 7 jednotek plazmy a 2g fibrinogenu. Pooperačně se pacientka dobře zotavila. Po odstranění Celox Gauze, nenastalo žádné další krvácení. Navíc Schmid a kol. zaznamenali kazuistiku, kde byla Celox Gauze použita po dobu 24-30 hodin u 19 pacientů, s porodním krvácením, z důvodu atonie dělohy, placenta accreta/increta nebo koagulopatie, zahrnující 5 závažných případů, kde se hysterektomie zdála být jinak nevyhnutelná. Až na jeden případ, se krvácení zastavilo a vyšlo se tím další chirurgické intervenci.

**Vnitřní aplikace:** Do prostředí s prolongovanou péčí, kdy se pacient dostane do zdravotnického zařízení úrovně Role 2 nebo 3 do 12-72 hodin, je aplikovatelná studie Inaba a kol (2011; 2013). U první studie zjišťovali krátkodobý a dlouhodobý efekt aplikace 2. generace hemostatik, z pohledu efektivity a bezpečnosti. Tato série studií na zvířatech, hodnotila rozsah zevní aplikace hemostatik, do oblasti vnitřní (mimo doporučení). 48 hodinový model poškození jater stupně IV, byl vyvinut a použit k testování Celox granulí (chitosan) a QC ACS+ (zeolit), ve srovnání s klasickou používanou technikou aplikace granulárních hemostatik a běžně používanou gázou. V desáté minutě, byly sáčky a gáza odstraněny, ke zpočítání množství ztrát krve. Zvířatům byl poté proveden uzávěr poškozené oblasti, za pomoci obvazu, kterým byla rána vycpána. 48 hodin po úvodním „vycpání“ rány, byla zvířata vrácena na operační sál, z důvodu odstranění hemostatik a gázy a následné eutanázie.

Byla hodnocena potřeba pro opětovný „packing“ jater a přilehlého tenkého střeva na histopatologii. Výzkumníci zjistili, že ve srovnání s gázou, byla krevní ztráta v 10 minutách výrazně nižší u Celox granulí a ACS+ ( $p=0,001$ ). Po 48 hodinách, celkem 27,3% kontrolovaných zvířat zemřelo, ve srovnání s 18,2% zvířat, ošetřených Celoxem a 0% ošetřených QC ACS+. Všechna zvířata ošetřená gázou a ACS+, vyžadovala „repacking“ ke kontrole krvácení, narozdíl od granulí Celox, kde došlo pouze k aplikaci bez „packingu“, která přetrvala po celou dobu 48 hodin. Nebyl zde žádný rozdíl mezi skupinami, s ohledem na nekrozu tkání. Ve druhé studii rozšířil Inaba a kol. déletrvající aplikaci hemostatik s využitím 2. a 3. generace hemostatických obvazů, s ohledem na účinnost a bezpečnost. Vědci zkoumali Combat Gauze (kaolin), Celox Gauze (chitosan) a Celox granule (chitosan), v porovnání s klasickou gázou, kde byla testovaná zvířecí skupina s poraněním jater IV. stupně a krvácením, sledována v souvislosti se 14 denní mírou přežití (vnitřní použití). Krevní ztráta do 15 minut, byla významně nižší u Celox granulí a Combat Gauze ( $p=0,002$ ). 48 hodinová míra přežití, byla u standardní gázy 50,0%, u Combat Gauze 58,3%, Celox granulí 83,3% a Celox Gauze 41,7% ( $p=0,161$ ). 14 denní míra přežití nebyla mezi jednotlivými skupinami statisticky rozdílná: 41,7% standardní gáza, 50% Combat Gauze, 58,3% Celox granule a 41,7% Celox Gauze ( $p=0,821$ ). Po dlouhodobém hodnocení účinnosti a bezpečnosti během 48 hodin a 14 dnů, poznamenali, že zde nebyly žádné histologické rozdíly mezi ošetřovanými skupinami v hloubce nekrozy jater a tenkého střeva, které byly v přímém kontaktu s hemostatickým agens. Nicméně u obou skupin Celox granulí a Celox Gauze, měla všechna zvířata makroskopické důkazy adheze. Na základě 14 denní aplikace, by tyto adheze mohly vést k četným úmrtím, z obstrukce střeva u 4 zvířat, ze skupiny ošetřené Celox granulemi a dvou, ze skupiny Combat Gauze. Toto bylo nejvýraznější u skupiny, ošetřené Celox granulemi, protože práškové agens se distribuovalo přes peritoneální dutinu během 14 dní aplikace, pravděpodobně kvůli každodennímu pohybu se zvířetem do rovné pozice. Jedno úmrtí u skupiny, kde byla použita standardní gáza, bylo způsobeno sepsí, ostatní úmrtí byla zapříčiněna krevní ztrátou. Nebyly nalezeny žádné distální embooly, ať již u Celox Gauze nebo Combat Gauze, ale jedno ze zvířat ve skupině Celox granulí, mělo materiál v koronárních cévách. Nicméně žádné komplikace nebo negativní výsledky nenastaly ani u jedné ze dvou gázových skupin. Následně Muzzi a kol. zveřejnili případ 59 letého muže, ošetřeného kvůli akutní disekci



typu A, se zahrnutím typu B pravé koronární arterie. Pacient se nacházel v kardiogenním šoku, s pravostranným selháváním komory, závažnou hypokinezí levé dolní stěny komory a tamponádou perikardu. Při příjmu byla přítomna závažná koagulopatie. Krvácení bylo nadměrné, s 1260ml krevní ztráty, v prvních 15 minutách. Po selhání v kontrole krvácení tradičními metodami, byla Celox Gauze aplikována do sternálních rohů a perikardiální dutiny, pro kontrolu hemostázy a byla ponechána na místě po dobu 36 hodin. Koagulační parametry se významně zlepšily po prvních 36 hodinách. Na základě těchto kazuistik, ať již zevní, tak i vnitřní aplikace, na chitosanu založených hemostaticích u normálních, i koagulopatických pacientů, se zdá být jejich použití bezpečné i při déletrvajících aplikacích do 72 hodin v břišní dutině. Nicméně malé množství studií, zabývajících se zevní, déletrvajících aplikací, volá po dalším výzkumu.

### **Chitosan a alergická reakce:**

Protože jsou chitosanové částice odvozeny z exoskeletu korýšů (krabi a krevety), vzrostly obavy kolem alergických reakcí, při chitosanové aplikaci u lidí. Waibel a kol. hodnotili bezpečnost chitosanových obvazů u subjektů alergických na korýše. Participanti, kteří prokázali specifický IgE, podstoupili vyšetření, týkající se přecitlivělosti na chitosan z hemostatik. Bylo zapsáno 19 participantů, z nichž 10 dokončilo studii. Devět (90%) uvedlo mnohočetné alergické reakce na krevety, které v minulosti prodělali a 5 (50%) uvedlo mnohočetné alergie na korýše. Všichni participanti, kteří dokončili studii, měli pozitivní kožní test a sériový imunoglobulin E (IgE) testy na nejméně jednoho korýše. Osm (80%), mělo pozitivní kožní test na krevety a 10 (100%), mělo specifický IgE na krevety. Všichni participanti tolerovali Hem-Con obvaz, bez jakékoli reakce. Žádné další studie, využívající chitosanové obvazy u zvířat nebo přednemocniční studie, nezaznamenali jakoukoli alergickou reakci. Bez ohledu na úspěšnost a bezpečnost hodnocení chitosanových hemostatik a na základě podpůrných klinických kazuistik, otázka kolem bezpečnosti nadále přetrvává. Jsou tato v současnosti FDA schválená hemostatika třetí generace bezpečná pro použití na lidech? Nabízí se ještě druhá otázka, zda by neměla být současná hemostatika podrobena stejnému testování, jako tomu bylo u Combat Gauze a WoundStat, které provedl Kheirabadi a kol. Bezpečnost chitosanu ještě nebyla definitivně prozkoumána v oblasti možné migrace chitosanových částic a embolizace do kritických cílových orgánů.



*Jaroslav Duchoň*



[www.elite-lhence.cz](http://www.elite-lhence.cz)