

## Вплив антифібринолітичної терапії на індуковану травмою коагулопатію та перебіг травматичної хвороби

В. О. Іванова

Одеський національний медичний університет

## Impact of antifibrinolytic therapy on coagulopathy, induced by trauma and the traumatic disease course

V. O. Ivanova

Odessa National Medical University

### Реферат

**Мета.** Визначити ефективність раннього призначення транексамової кислоти хворим з травматичними ураженнями.

**Матеріали і методи.** Досліджено систему гемостазу та перебіг травматичної хвороби впродовж 72 год у 108 хворих з множинними травматичними ураженнями. Хворих розподілили на дві групи в залежності від методу профілактики та комплексної корекції: 1-ша група – 54 пацієнти, які не отримували антифібринолітичних засобів, 2-га група – 54 пацієнти, яким вводили транексамову кислоту 1000 мг внутрішньовенно болюсно під час госпіталізації та 15 мг/кг кожні 6 год протягом трьох діб. Усім хворим проводили інструментальні, лабораторні дослідження, оцінювали загальний стан та здійснювали постійний моніторинг показників вітальних функцій, величини діурезу, динаміки рівня загальної креатинфосфокінази (КФК), рівня гемоглобіну крові, потреби у гемотрансфузії та ретроспективно аналізували тривалість лікування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). На момент госпіталізації до ВІТ стан хворих за шкалою NISS (New Injury Severity Score – Оновлена шкала тяжкості пошкоджень) був оцінений у  $(28,34 \pm 2,06)$  бала.

**Результати.** Під час госпіталізації до ВІТ у пацієнтів з травматичними ураженнями діагностували підвищення агрегації тромбоцитів з активацією судинно-тромбоцитарного гемостазу, гіпокоагуляцію та значно активований фібриноліз. За даними моніторингу показників гемодинаміки у всіх пацієнтів констатували зниження систолічного артеріального тиску (САТ), середнього артеріального тиску (СрАТ) та підвищення шокowego індексу (ШІ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС), що є ознаками травматичного шоку, активації симпатоадреналової системи та централізації кровообігу. У пацієнтів 2-ї групи динаміка зниження рівня загальної КФК була більш виражена, рівень гемоглобіну стабільно вищий, а отже, вони потребували гемотрансфузії еритроцитарної маси у значно меншому об'ємі в порівнянні з пацієнтами 1-ї групи, що можна пов'язати з раннім призначенням терапії індукованої травмою коагулопатії та зменшенням крововтрати.

**Висновки.** Виявлені зміни свідчать про те, що введення препаратів з групи інгібіторів фібринолізу хворим з травматичними ураженнями позитивно впливає на показники фібринолітичної системи, перебіг травматичної хвороби, нормалізує кровообіг, сприяє виходу пацієнтів із стану травматичного шоку, знижує потребу у гемотрансфузії.

**Ключові слова:** травма; транексамова кислота; фібриноліз; гемостаз.

### Abstract

**Objective.** To determine the efficacy of early administration of tranexamic acid to patients with traumatic injuries.

**Materials and methods.** There were investigated the hemostasis system and the traumatic disease course through 72 h in 108 patients with multiple traumatic injuries. The patients were divided on two Groups, depending on the method of prophylaxis and complex correction used: Group I – 54 patients, who did not obtain antifibrinolytic preparations, Group II – 54 patients, to whom tranexamic acid was injected intravenously in a 1000 mg dose while hospitalization and 15 mg/kg every 6 h during 3 days. Instrumental and laboratory investigations were performed, as well as the patients' general status estimation, constant monitoring of the vital functions indices, analysis of the diuresis value, the blood level dynamics of general creatininphosphokinase (CPHK) and hemoglobin, the need in hemotransfusion and duration of treatment in Department of Intensive Therapy (DIT). Up to the admittance to DIT the patients' state in accordance to the Updated Scale of the Injuries Severity (NISS, New Injury Severity Score) was estimated as  $(28,34 \pm 2,06)$  points.

**Results.** While admittance to hospital to DIT in the patients with traumatic injuries the thrombocytes aggregation raising with the vascular-thrombocytic hemostasis activation, hypocoagulation and significantly activated fibrinolysis were registered. In accordance to data of monitoring for the hemodynamics indices in all the patients there were registered the lowering of systolic arterial pressure (SAP), average arterial pressure (AvAP) and the shock index with the heart rate raising, what constitute the signs of traumatic shock, the sympato-adrenal system activation and the blood circulation centralization. In the patients of Group II a dynamics of the general CPHK level lowering was more severe, level of hemoglobin – constantly higher, so that's why they needed hemotransfusion of erythrocytic mass in a much lesser volume, comparing with patients of the Group I, what may be connected with early administration of therapy for coagulopathy, induced by the trauma, and lowering of the blood loss.

**Conclusion.** The changes revealed witnesses, that administration of preparations from the fibrinolysis inhibitors group to the patients with traumatic injuries impacts positively on the fibrinolytic system indices, the traumatic disease course, normalizes the blood circulation, promotes the egress of patients from the traumatic shock state, lowers the necessity for hemotransfusion.

**Keywords:** trauma; tranexamic acid; fibrinolysis; hemostasis.

Згідно з даними мета-аналізу результатів дослідження ефективності транексамової кислоти (К. Кей і співавтори, 2015) антифібринолітична терапія знижує крововтрату, якою супроводжується хірургічне втручання, і може бу-

ти ефективною також для зниження крововтрати, спричиненої травмою [1 – 3]. Коагулопатію у хворих з травматичними ураженнями асоціюють з дефіцитом фібриногену, який можна пов'язати з патологічним фібринолі-

зом та підвищеним споживанням фібриногену у даного контингенту хворих, що призводить до формування гіперфібринолітичної коагулопатії, яка разом з гіпотермією та ацидозом утворює летальну триаду. Тому досі залишаються актуальними питання профілактики та ранньої інтенсивної терапії коагулопатії у хворих з травматичними ураженнями [4, 5].

Мета дослідження: визначити ефективність раннього введення транексамової кислоти хворим з травматичними ураженнями за допомогою лабораторних та інструментальних методів дослідження системи гемостазу та оцінити клінічний перебіг травматичної хвороби в залежності від схеми корекції гемокоагуляційних розладів.

### Матеріали і методи дослідження

Вивчено стан системи гемостазу у 108 хворих з множинними травматичними ураженнями. У всіх досліджуваних хворих за допомогою клінічних та рентгенологічних методів діагностували місце основної кровотрати – закритий багатоуламковий перелом стегнової кістки та крайовий перелом тазової кістки. У 63,64% пацієнтів діагностували також супутню закриту черепно–мозкову травму легкого ступеня, у всіх пацієнтів – поверхневі пошкодження та забій м'яких тканин. Функціональний стан системи регуляції агрегатного стану крові оцінювали за допомогою інструментальних та лабораторних методів – низькочастотної п'езоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ) та коагулограми. Показниками судинно–тромбоцитарного гемостазу є початковий показник агрегатного стану крові, час та інтенсивність контактної фази коагуляції; коагуляційного гемостазу – константа тромбінової

активності, час згортання крові (ЧЗК), інтенсивність коагуляційного драйву, інтенсивність полімеризації та максимальна щільність згустка; фібринолітичної активності системи регуляції агрегатного стану крові – інтенсивність ретракції і лізису згустка (ІРЛЗ).

Усіх хворих розподілили на дві групи в залежності від методу профілактики та комплексної корекції: 1–ша група – 54 пацієнти, які не отримували антифібринолітичних засобів, 2–га група – 54 пацієнти, яким вводили транексамову кислоту 1000 мг внутрішньовенно болюсно під час госпіталізації та 15 мг/кг кожні 6 год протягом трьох діб. Усім хворим проводили інструментальні, лабораторні дослідження, оцінювали загальний стан, визначали ЧСС, частоту дихання, артеріальний тиск, центральний венозний тиск, сатурацію кисню, температуру тіла, величину діурезу, динаміку рівня загальної КФК, рівень гемоглобіну крові, потребу у гемотрансфузії та ретроспективно аналізували тривалість лікування у ВІТ. Інтенсивну терапію хворих з політравмою проводили згідно з основними напрямками концепції Advanced trauma life support (ATLS). Тяжкість травматичних уражень оцінювали за шкалою NISS, основою якої є шкала AIS (Abbreviated Injury Scale – скорочена шкала пошкоджень), як суму квадратів балів трьох найбільш тяжких пошкоджень незалежно від їх локалізації. На момент госпіталізації до ВІТ стан хворих за шкалою NISS був оцінений у  $(28,34 \pm 2,06)$  бала.

### Результати

Під час госпіталізації до ВІТ усім хворим з політравмою оцінювали стан системи гемостазу за допомогою традиційних коагулологічних тестів. Отримані результа-

Таблиця 1. **Зміна гемодинамічних показників під впливом інтенсивної терапії**

Етапи визначення показників	Показник	Група хворих	
		1-ша	2-га
Початковий стан	САТ, кПа (мм рт. ст.)	10,3 ± 0,3 (76,92 ± 2,11)#	10,4 ± 0,3 (78,11 ± 2,56)#
	СрАТ, кПа (мм рт. ст.)	6,3 ± 0,3 (48,24 ± 2,36)#	6,6 ± 0,3 (49,45 ± 1,98)#
	ЧСС, хв	115,26 ± 6,15#	118,89 ± 7,48#
	ШІ	1,50 ± 0,04#	1,52 ± 0,05#
У ході інтенсивної терапії, год			
1	САТ, кПа (мм рт. ст.)	11,0 ± 0,2 (82,17 ± 1,65)#	12,3 ± 0,3 (92,13 ± 1,89)*#
	СрАТ, кПа (мм рт. ст.)	5,5 ± 0,3 (41,18 ± 2,04)*#	7,3 ± 0,3 (54,74 ± 2,39)#
	ЧСС, хв	110,67 ± 5,78#	101,28 ± 4,97#
	ШІ	1,35 ± 0,07#	1,09 ± 0,02#
24	САТ, кПа (мм рт. ст.)	11,2 ± 0,4 (84,13 ± 2,79)#	12,3 ± 0,4 (92,46 ± 3,28)#
	СрАТ, кПа (мм рт. ст.)	6,5 ± 0,3 (48,65 ± 2,05)*#	8,0 ± 0,2 (59,61 ± 1,87)#
	ЧСС, хв	99,87 ± 4,87#	89,35 ± 3,99
	ШІ	1,19 ± 0,05#	0,97 ± 0,08#
48	САТ, кПа (мм рт. ст.)	12,0 ± 0,5 (90,44 ± 4,08)#	14,0 ± 0,5 (105,45 ± 3,67)*
	СрАТ, кПа (мм рт. ст.)	7,0 ± 0,3 (52,48 ± 2,11)#	9,3 ± 0,3 (69,92 ± 2,57)*
	ЧСС, хв	96,15 ± 2,17#	88,49 ± 2,47
	ШІ	1,04 ± 0,06#	0,84 ± 0,07
72	САТ, кПа (мм рт. ст.)	14,2 ± 0,4 (106,14 ± 3,11)*	15,4 ± 0,5 (115,16 ± 3,58)*
	СрАТ, кПа (мм рт. ст.)	8,6 ± 0,2 (64,52 ± 1,16)*	9,5 ± 0,3 (71,13 ± 2,35)
	ЧСС, хв	91,58 ± 2,08	84,66 ± 1,89
	ШІ	0,86 ± 0,07	0,73 ± 0,04
<b>Примітка.</b> * - статистично достовірна різниця показника у порівнянні з його попереднім значенням (p < 0,05); # - статистично достовірна різниця показника у порівнянні з його референтним значенням (p < 0,05).			

ти були в межах норми: кількість тромбоцитів –  $(268,5 \pm 19,3) \times 10^9/\text{л}$ , ЧЗК –  $(10,1 \pm 1,2)$  хв, протромбіновий час –  $(88,6 \pm 19,4)$  с, міжнародне нормалізоване відношення –  $(0,98 \pm 0,09)$ , протромбіновий індекс –  $(99,1 \pm 11,2)\%$ , рівень загального фібриногену –  $(3,2 \pm 0,4)$  г/л. Протягом 72 год після госпіталізації до ВІТ показники коагулограми пацієнтів змінювалися в одному напрямі з показниками НПТЕГ, але статистично достовірно не відрізнялися від референтних значень.

Вивчення вихідного агрегатного стану крові у хворих з політравмою за допомогою стандартних лабораторних тестів дало підстави зробити висновок про відсутність статистично достовірних змін показників коагулограми у разі індукованої травмою коагулопатії, тому для порівняння ефективності лікування використовували показники НПТЕГ.

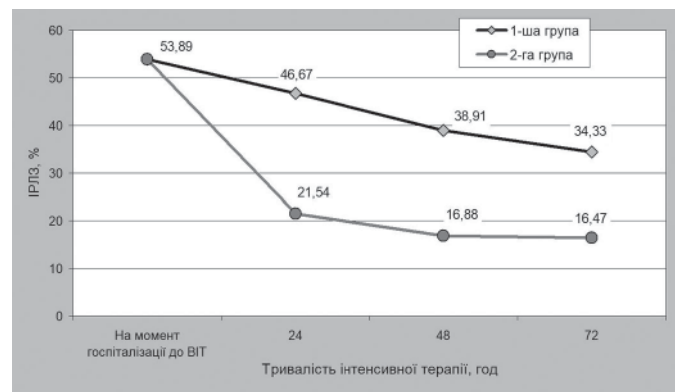
Під час госпіталізації до ВІТ у пацієнтів з травматичними ураженнями були встановлені патологічні зміни функціонального стану системи регуляції агрегатного стану крові: підвищення агрегації тромбоцитів з активацією судинно–тромбоцитарного гемостазу, гіпокоагуляція та значно активований фібриноліз. Спостерігаючи в динаміці за станом системи гемостазу у хворих обох груп, ми звернули увагу на те, що у пацієнтів 1-ї групи зберігаються ці зміни протягом 72 год з позитивною динамікою у порівнянні з показником, визначеним під час госпіталізації до ВІТ, а у пацієнтів 2-ї групи настає позитивна динаміка показників через 24 год з їх нормалізацією через 48 год. Особливої уваги заслуговує динаміка ІРЛЗ (див. рисунок).

У хворих обох груп здійснювали постійний моніторинг гемодинамічних показників протягом 72 год (табл. 1). Порівнюючи показники гемодинаміки, за референтні брали такі значення: САТ  $13,2 - 18,5$  кПа ( $99 - 139$  мм рт. ст.), СрАТ  $9,3 - 14,7$  кПа ( $70 - 110$  мм рт. ст.), ЧСС  $60 - 90$  за 1 хв, ШІ  $0,5 - 0,7$ .

У пацієнтів обох груп не спостерігали статистично достовірної різниці між показниками гемодинаміки на момент госпіталізації.

Під час госпіталізації до ВІТ САТ у пацієнтів 1-ї групи був на  $22,3\%$  нижче нижньої референтної межі, у пацієнтів 2-ї групи – на  $21,10\%$ , СрАТ – відповідно на  $31,09$  та  $29,36\%$ , ЧСС була вище на  $28,66\%$  у пацієнтів 1-ї групи та на  $32,10\%$  у пацієнтів 2-ї групи у порівнянні з верхньою референтною межею, ШІ був більшим у 3 рази за референтні значення у пацієнтів обох груп. Протягом 72 год інтенсивної терапії показники САТ, СрАТ у пацієнтів 2-ї групи були статистично достовірно вищі у порівнянні з показниками у пацієнтів 1-ї групи, а ЧСС та ШІ – статистично достовірно нижчі ( $p < 0,05$ ).

Найбільш показовими були зміни показників гемодинаміки через 48 год. У пацієнтів 1-ї групи вони достовірно відрізнялися від норми: знижені САТ та СрАТ, підвищені ЧСС та ШІ. У пацієнтів 2-ї групи САТ, СрАТ, ЧСС та ШІ статистично не відрізнялися від референтних значень. Отже, через 48 год інтенсивної терапії відбулося повне відновлення гемодинамічних показників у пацієнтів 2-ї групи та залишалися їх значні порушення у пацієнтів 1-ї групи. Через 72 год у пацієнтів 1-ї групи збереглися незначні гемодинамічні порушення: дещо знижений СрАТ та підвищений ШІ.



Динаміка ІРЛЗ у хворих з травматичними ураженнями.

Усім пацієнтам виконували катетеризацію сечового міхура та постійно щогодини оцінювали рівень діурезу. Через 1 год після госпіталізації до ВІТ у пацієнтів 1-ї групи зафіксували рівень діурезу  $(0,28 \pm 0,02)$  мл/кг/год, що на  $44\%$  менше мінімального ( $0,5$  мл/кг/год); у пацієнтів 2-ї групи –  $(0,43 \pm 0,04)$  мл/кг/год, тобто зменшення на  $14\%$  порівняно з мінімально допустимим показником. У пацієнтів 2-ї групи мінімальний рівень діурезу спостерігали через 2 год інтенсивної терапії –  $(0,56 \pm 0,01)$  мл/кг/год. У пацієнтів 1-ї групи рівень діурезу залишався недостатнім –  $(0,39 \pm 0,01)$  мл/кг/год, тобто на  $22\%$  нижче мінімально допустимої межі, якої він досяг через 3 год після госпіталізації пацієнтів до ВІТ. Протягом 72 год рівень діурезу у пацієнтів 2-ї групи був достовірно вищий ( $p < 0,05$ ).

На момент госпіталізації до ВІТ усі пацієнти були у стані легкої гіпотермії, середня температура тіла становила  $35,8$  °С. Температуру тіла вимірювали за допомогою ртутних термометрів у паховій області. Застосовували зовнішнє та внутрішнє зігрівання хворих з щогодинним моніторингом температури тіла.

Запалення завжди починається з пошкодження тканини, тобто з її альтерації, яка відіграє роль пускового чинника запального процесу. Під первинною альтерацією розуміють сукупність змін обміну речовин, фізико–хімічних властивостей, структури і функції клітин і тканин, що виникають під прямим впливом етіологічного фактора запалення. Первинна альтерація як результат взаємодії еті-

Таблиця 2. Динаміка рівня гемоглобіну (г/л) у хворих з травматичними ураженнями на етапах лікування

Етапи лікування	Група хворих	
	1-ша	2-га
Під час госпіталізації до ВІТ	$104,38 \pm 1,12$	$105,16 \pm 1,24$
Проведення інтенсивної терапії, год		
24	$82,45 \pm 2,37^*$	$94,16 \pm 2,95^{\#}$
48	$79,14 \pm 1,69$	$96,18 \pm 2,01^{\#}$
72	$89,47 \pm 1,45^*$	$95,17 \pm 1,78^{\#}$

**Примітка.** \* - статистично достовірна різниця показників у порівнянні з попередніми їх значеннями у пацієнтів цієї ж групи ( $p < 0,05$ );  
# - статистично достовірна різниця показника у порівнянні з відповідним показником у пацієнтів 1-ї групи ( $p < 0,05$ ).

ологічного чинника з організмом зберігається і спричиняє запалення й після припинення цієї взаємодії. Реакція первинної альтерації немовби пролонгує дію причини запалення, коли сам первинний фактор уже може не контактувати з організмом. Вторинна альтерація виникає під впливом флогогенного подразника і факторів первинної альтерації. Якщо первинна альтерація є результатом безпосередньої дії запального агента, то вторинна не залежить від нього і може продовжуватися й тоді, коли цей агент вже не чинить впливу. Етіологічний фактор запускає процес, а далі перебіг запалення відбувається за законами, властивими тканині, органу, організму в цілому. Таким чином, у хворих з травматичними ураженнями у разі порушення та централізації кровообігу, розвитку лактат-ацидозу, вихідної гіпотермії розвивається вторинна альтерація тканин після первинної механічної травми. Для визначення рівня первинної та вторинної альтерації м'язової тканини після травматичного ураження використовували рівень загальної КФК, який також є прогностичним фактором розвитку гострого пошкодження нирки. Референтні показники загальної КФК для чоловіків – 39,0 – 308,0 Од/л, для жінок – 26,0 – 192,0 Од/л.

У 1-ї та 2-ї групах через 24 год інтенсивної терапії динаміка рівня загальної КФК мала статистично достовірну тенденцію до зростання (4685,01 та 3625,44 Од/л відповідно) у порівнянні з показником на момент госпіталізації до ВІТ (3268,31 та 3212,87 Од/л відповідно). Через 48 год показник прямував до зменшення, темпи якого були більшими у пацієнтів 2-ї групи. Через 72 год інтенсивної терапії у пацієнтів 2-ї групи рівень загальної КФК знизився до (1945,72 ± 96,44) Од/л, у пацієнтів 1-ї групи – до (3218,65 ± 79,85) Од/л, статистично достовірно відрізняючись від референтних значень у бік підвищення.

Перебіг хвороби був сприятливіший у пацієнтів 2-ї групи, про що свідчила динаміка рівня гемоглобіну, об'єму гемотрансфузії свіжозамороженої плазми та еритроцитарної маси. Протягом 72 год рівень гемоглобіну у пацієнтів 2-ї групи був достовірно вищий ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи (табл. 2). У хворих 1-ї групи у порівнянні з хворими 2-ї групи через 24 год інтенсивної терапії рівень гемоглобіну був нижчий на 12,44%, через 48 год – на 17,71%, через 72 год – на 5,99%.

Пацієнти 2-ї групи потребували гемотрансфузії еритроцитарної маси у значно меншому об'ємі у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи: через 48 год інтенсивної терапії – (42,97 ± 2,18) та (67,64 ± 5,68) мл на одного пацієнта відповідно; через 72 год – (12,89 ± 3,16) та (45,29 ± 3,15) мл на одного пацієнта відповідно.

### Обговорення

У пацієнтів з травматичними ураженнями, оціненими за шкалою NISS у (28,34 ± 2,06) бала, виявлені зміни функціонального стану системи гемостазу: гіперагрегація, гіпокоагуляція та значна активація фібринолізу. Застосування антифібринолітичної терапії сприяло зниженню ІРЛЗ у пацієнтів 2-ї групи через 48 год інтенсивної терапії, у пацієнтів 1-ї групи він залишався значно підвищеним – (38,91 ± 0,41)% за норми (16,45 ± 0,40)% та статистично достовірно підвищеним через 72 год – (34,33 ± 0,38)%. Отже, антифі-

бринолітична терапія позитивно впливає на стан фібринолітичної ланки системи гемостазу у хворих з травматичними ураженнями на тлі значної активації фібринолізу.

Моніторинг показників гемодинаміки показав, що на момент госпіталізації до ВІТ у всіх пацієнтів були знижені САТ, СрАТ та підвищені ШІ та ЧСС, що є побічними ознаками травматичного шоку, активації симпатoadренолової системи та централізації кровообігу. Через 48 год інтенсивної терапії у хворих 2-ї групи показники САТ, СрАТ, ЧСС та ШІ статистично достовірно не відрізнялися від референтних значень, а у пацієнтів 1-ї групи вони нормалізувалися лише через 72 год. У пацієнтів 2-ї групи мінімально допустимий рівень діурезу фіксували через 2 год інтенсивної терапії – (0,56 ± 0,01) мл/кг/год, у пацієнтів 1-ї групи діурез залишався недостатнім – (0,39 ± 0,01) мл/кг/год, тобто на 22% нижче мінімально допустимого рівня, якого він досягав через 3 год після госпіталізації пацієнтів до ВІТ, що може бути свідченням скорішого відновлення спланхнічного кровообігу у пацієнтів 2-ї групи. Динаміка рівня загальної КФК була більш вираженою у пацієнтів 2-ї групи: через 72 год відбулося зниження цього показника з (3212,87 ± 112,47) Од/л (вихідний рівень) до (1945,72 ± 96,44) Од/л. У пацієнтів 1-ї групи через 24 год цей показник підвищився з (3268,31 ± 105,21) Од/л (вихідний рівень) до (4685,01 ± 94,56) Од/л, через 48 год спостерігали тенденцію до незначного його зниження, через 72 год він знизився до (3218,65 ± 79,85) Од/л. У пацієнтів 2-ї групи рівень гемоглобіну був стабільно вищий, а отже, вони потребували гемотрансфузії еритроцитарної маси у значно меншому об'ємі у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи, що можна пов'язати з ранньою терапією індукованої травмою коагулопатії та зменшенням крововтрати. Все це привело до зменшення строків перебування у ВІТ пацієнтів 2-ї групи – 2,9 доби порівняно із строками перебування у ВІТ пацієнтів 1-ї групи – 3,8 доби.

### Висновки

Виявлені нами гемодинамічні зміни свідчать про те, що введення препаратів з групи інгібіторів фібринолізу хворим з травматичними ураженнями позитивно впливає не лише на показники фібринолітичної системи, а й на перебіг травматичної хвороби, сприяє нормалізації кровообігу, виходу пацієнтів зі стану травматичного шоку, знижує потребу в гемотрансфузії.

### References

1. Ker I, Roberts I, Shakur H, Coats TJ. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 9;(5):CD004896. doi:10.1002/14651858.CD004896.pub4.
2. Nishida T, Kinoshita T, Yamakawa K. Tranexamic acid and trauma-induced coagulopathy. *J Intensive Care*. 2017 Jan 20;5:5. doi: 10.1186/s40560-016-0201-0.
3. Roberts I Tranexamic acid in trauma: how should we use it? 2015; 13(1):S195-9. doi: 10.1111/jth.12878.
4. Deras PI, Villiet M, Manzanera J, Latry P, Schved JF, Capdevila X, Charbit J. Early coagulopathy at hospital admission predicts initial or delayed fibrinogen deficit in severe trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Sep;77(3):433-40. doi: 10.1097/TA.0000000000000314.
5. Floccard B, Rugeri L, Faure A, Saint Denis M, Boyle EM, Peguet O, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury*. 2012 Jan;43(1):26-32. doi: 10.1016/j.injury.2010.11.003.