

# Anestezjologia Intensywna Terapia

## Anaesthesiology Intensive Therapy



Czasopismo  
Polskiego Towarzystwa  
Anestezjologii  
i Intensywnej Terapii

Official Journal  
of the Polish Society  
of Anaesthesiology  
and Intensive Therapy

**Postępowanie w masowym  
krwawieniu okołoperacyjnym:  
wytyczne Europejskiego  
Towarzystwa Anestezjologii.  
Pierwsza aktualizacja 2016  
— tłumaczenie polskie**

**Redakcja:  
Piotr F. Czempik, Łukasz J. Krzych**

Anglojęzyczna wersja czasopisma — „Anaesthesiology Intensive Therapy” jest indeksowana w Medline, Scopus, Embase, EBSCO, ESCI (Emerging Sources Citation Index), CAS, CrossRef, Ulrich’s Periodical Directory, Index Copernicus (133,65), Google Scholar, EMCare, Medical Journals Links oraz MNiSW (14) i Polskiej Bibliografii Lekarskiej





# Anestezjologia Intensywna Terapia

Anaesthesiology Intensive Therapy



Czasopismo  
Polskiego Towarzystwa  
Anestezjologii  
i Intensywnej Terapii

Official Journal  
of the Polish Society  
of Anaesthesiology  
and Intensive Therapy

www.ait.viamedica.pl

Tom LI; suplement 2/2019

## RADA PROGRAMOWA:

Andrzej Nestorowicz (Lublin) — Przewodniczący

Alan R. Aitkenhead (Nottingham)  
Janusz Andres (Kraków)  
Mois Bahar (Istanbul)  
Martina Bellini (Paderno Dugnano)  
Wiliam Blunnie (Dublin)  
Romuald Bohatyrewicz (Szczecin)  
Leon Drobnik (Poznań)  
Andreas Franczak (Wien)  
Wojciech Gaszyński (Łódź)  
Zeev Goldik (Haifa)  
Robert G. Hahn (Sodertalje)  
Stefan De Hert (Ghent)  
Andreas Hoeft (Bonn)  
Markus W. Hollmann (Amsterdam)

Przemysław Jałowiecki (Katowice)  
Bogdan Kamiński (Warszawa)  
Zbigniew Kościelniak-Nielsen (Copenhagen)  
Krzysztof Kusza (Bydgoszcz)  
Andrzej Kübler (Wrocław)  
Philipp B. Lirk (Amsterdam)  
Manu Malbrain (Antwerpia)  
Ewa Mayzner-Zawadzka (Warszawa)  
Hanna Misiótek (Zabrze)  
Olav F. Munter Sellevold (Trondheim)  
Mahdi Najafi (Tehran)  
Helen Oudemans-van Straaten (Amsterdam)  
Andrzej Piotrowski (Łódź)  
Kathleen Puntillo (San Francisco)

Narinder Rawal (Örebro)  
Zbigniew Rybicki (Warszawa)  
Philippe Scherpereel (Lille)  
Armin Schubert (Cleveland)  
Nanette M. Schwann (Philadelphia)  
Andrzej Siemiątkowski (Białystok)  
Maria Siemionow (Cleveland)  
Elżbieta Sokół-Kobielska (Warszawa)  
Janina Suchorzewska (Gdańsk)  
Tadeusz Szreter (Warszawa)  
Jan de Waele (Ghent)  
Rod Westhorpe (Melbourne)  
Jerzy Wordliczek (Kraków)  
Maria Wujtewicz (Gdańsk)  
André van Zundert (Brisbane)

## REDAKTOR NACZELNY:

Radosław Owczuk (Gdańsk)

## REDAKTORZY TEMATYCZNI:

David Ferson (Huston) — anestezjologia, medycyna  
okołooperacyjna

Anna Fijałkowska (Lublin) — intensywna terapia

Zbigniew Karwacki (Gdańsk) — neuroanestezjologia,  
nauki podstawowe

Marc J. Popovich (Cleveland)  
— intensywna terapia

Marcin Wąsowicz (Toronto) — kardio- i torakoanestezjologia

Magdalena A. Wujtewicz (Gdańsk) — intensywna terapia,  
resuscytacja

## REDAKTOR STATYSTYCZNY:

Kamil Chwojncki (Gdańsk)

## REDAKTOR PROWADZĄCY:

Kamila Reclaw (Gdańsk)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Anestezjologia Intensywna Terapia (p-ISSN 0209-1712, e-ISSN 1731-2515)  
jest wydawana 5 razy w roku przez wydawnictwo  
VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Grupa Via Medica  
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk  
tel.: 58 320 94 94, faks: 58 320 94 60  
<http://www.viamedica.pl>, [wap.viamedica.pl](http://www.viamedica.pl)



18-0263.021.001

### Adres Redakcji:

Prof. dr hab. n. med. Radosław Owczuk  
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk  
tel.: 58 349 32 81, 58 349 32 80, faks: 58 349 32 90  
e-mail: [ait@gumed.edu.pl](mailto:ait@gumed.edu.pl), [www.ait.viamedica.pl](http://www.ait.viamedica.pl)

Cena jednego egzemplarza: 40 zł (egz. w wersji elektronicznej 25 zł)  
Ceny prenumerat w 2018 roku:

- cena prenumeraty papierowej: 200 zł (instytucje 400 zł)
- cena prenumeraty papierowej z wersją elektroniczną: 225 zł (instytucje 450 zł)
- cena prenumeraty w wersji elektronicznej: 85 zł (instytucje 170 zł)

Anglojęzyczna wersja czasopisma — „Anaesthesiology Intensive Therapy” jest indeksowana w MEDLINE (PubMed), Web of Science™ Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI) ELSEVIER, MNISW (14 pkt), Index Copernicus (132,48 pkt), Polskiej Bibliografii Lekarskiej

W latach 2011–2014 czasopismo otrzymywało dofinansowanie MNISW w ramach programu Index Plus.

Za prenumeratę czasopisma „Anestezjologia Intensywna Terapia” przysługują 5 pkt. edukacyjnych\*

Za publikację prac w „Anestezjologii Intensywnej Terapii” nie są pobierane żadne opłaty

Zasady edycji i informacje dla autorów są dostępne na [www.ait.viamedica.pl](http://www.ait.viamedica.pl).

\*na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów (Dz.U. 04.231.2326 z dnia 22 października 2004 r.)

Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru (prenumerata@viamedica.pl). Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto: VM Media Sp. z o.o. VM Group Sp. K., Grupa Via Medica, Fortis Bank Polska SA oddz. Gdańsk 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150; SWIFT: PPABPLPK. Zamówienia drogą elektroniczną: [www.ait.viamedica.pl](http://www.ait.viamedica.pl)  
Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel.: 58 320 94 94; [dk@viamedica.pl](mailto:dk@viamedica.pl)

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam. Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakimkolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/ait/about/legalNote>



# Postępowanie w masywnym krwawieniu okołoperacyjnym: wytyczne Europejskiego Towarzystwa Anestezjologii. Pierwsza aktualizacja 2016 — tłumaczenie polskie

Redakcja:  
Piotr F. Czempik<sup>1</sup>, Łukasz J. Krzych<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Sekcja Płynoterapii i Hemostazy Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii*

<sup>2</sup>*Sekcja Intensywnej Terapii Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii*

Postępowanie w krwawieniu okołoperacyjnym obejmuje wykonywaną na bieżąco ocenę układu krzepnięcia oraz określone sposoby postępowania mające na celu zapewnienie optymalnej opieki. Początkowo istotne jest zidentyfikowanie chorych, u których występuje podwyższone ryzyko krwawienia okołoperacyjnego. Następnie działania powinny się skupiać na wyrównaniu przedoperacyjnej niedokrwistości oraz stabilizacji zarówno makro- jak i mikrokrążenia, co ma zwiększyć tolerancję organizmu na krwawienie. W końcu powinno się wdrożyć interwencje ukierunkowane na zmniejszenie śródoperacyjnej i pooperacyjnej utraty krwi, zapobiegając w ten sposób zwiększonej chorobowości i śmiertelności. Celem niniejszych wytycznych jest zaznajomienie klinicystów z przeglądem aktualnej wiedzy, a tym samym poprawa opieki nad pacjentem. W celu zaktualizowania wytycznych poddano analizie elektroniczne bazy danych, bez względu na język, od 2011 lub 2012 (zależnie od sposobu wyszukiwania) do 2015 roku. Pozwoliło to odszukać 18 334 artykułów. Wszystkie prace poddano analizie, a wytyczne z 2013 roku zostały zrewidowane pod kątem nowych dowodów naukowych. W niniejszej aktualizacji dokonano zmian dotyczących doboru słów, siły zaleceń, dodane zostały również nowe zalecenia. Ostateczna robocza wersja wytycznych została opublikowana na witrynie internetowej Europejskiego Towarzystwa Anestezjologii przez okres 4 tygodni w celu zgłaszania uwag dotyczących dokumentu. Zebrano wszystkie komentarze i naniesiono odpowiednie zmiany. Niniejsza publikacja jest zwieńczeniem tych prac.

## SPIS TREŚCI

1. Podsumowanie: zalecenia, sugestie i twierdzenia
  - 1.1. Ocena układu krzepnięcia
  - 1.2. Przedoperacyjne i pooperacyjne wyrównywanie niedokrwistości
  - 1.3. Optymalizacja krążenia
  - 1.4. Stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej
  - 1.5. Monitorowanie perfuzji tkankowej
  - 1.6. Przetaczanie nietrwiałych produktów krwi
  - 1.7. Ogólne postępowanie w zaburzeniach krzepnięcia
  - 1.8. Algorytmy postępowania w poszczególnych dziedzinach klinicznych
  - 1.9. Leki przeciwzakrzepowe
  - 1.10. Choroby towarzyszące przebiegające z zaburzeniami hemostazy
  - 1.11. Chorzy z wrodzonymi skazami krwotocznymi

**Należy cytować jako:** Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34(6): 332–395, doi: 10.1097/EJA.0000000000000630, indexed in Pubmed: 28459785.

Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii ponosi pełną odpowiedzialność za treść tłumaczenia oraz ewentualne błędy, które mogły wystąpić.

The Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy takes full responsibility for the translation and any inaccuracies that might have arisen.

2. Wstęp
3. Metodyka
  - 3.1. Wybór grupy roboczej
  - 3.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych
  - 3.3. Przygotowanie wytycznych
4. Ocena układu krzepnięcia
  - 4.1. Okołooperacyjna ocena układu krzepnięcia
  - 4.2. Ocena funkcji płytek krwi
5. Postępowanie w niedokrwistości
  - 5.1. Przedoperacyjne wyrównywanie niedokrwistości
6. Optymalizacja krążenia
  - 6.1. Wstęp
  - 6.2. Medycyna oparta na dowodach naukowych a płynoterapia okołooperacyjna
  - 6.3. Optymalizacja makrokrążenia
  - 6.4. Uwagi dotyczące mikrokrążenia
7. Przetaczanie nietrwiałych produktów krwi
  - 7.1. Ryzyko infekcyjne związane z przetaczaniem allogenicznych produktów krwi
  - 7.2. Powikłania immunologiczne i nieimmunologiczne związane z przetaczaniem nietrwiałych produktów krwi
  - 7.3. Uszkodzenie krwinek czerwonych związane z przechowywaniem
  - 7.4. Odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego
  - 7.5. Przetaczanie osocza oraz płytek krwi
8. Ogólne postępowanie w zaburzeniach krzepnięcia
  - 8.1. Wskazania, przeciwwskazania, powikłania i dawki
  - 8.2. Wyrównywanie czynników zaburzających hemostazę
  - 8.3. Wpływ na koszty
9. Algorytmy postępowania w poszczególnych dziedzinach klinicznych
  - 9.1. Kardiochirurgia
  - 9.2. Chirurgia ginekologiczna (niepołożnicza)
  - 9.3. Krwawienie położnicze
  - 9.4. Chirurgia ortopedyczna i neurochirurgia
  - 9.5. Chirurgia dziecięca
  - 9.6. Chirurgia przewodu pokarmowego i transplantacyjna
10. Leki przeciwzakrzepowe
  - 10.1. Wstęp
  - 10.2. Leki przeciw płytkowe
  - 10.3. Leki przeciwzakrzepowe
11. Choroby towarzyszące przebiegające z zaburzeniami hemostazy
  - 11.1. Pacjenci z chorobami towarzyszącymi przebiegającymi z zaburzeniami hemostazy
  - 11.2. Pacjenci z wrodzonymi skazami krwotocznymi

Link do piśmiennictwa

**1. PODSUMOWANIE: ZALECENIA, SUGESTIE I TWIERDZENIA**

Siłę zaleceń podano pogrubioną czcionką (tab. 1).

**Tabela 1.** Siła zaleceń — system GRADE

Klasa	Siła zaleceń	Bilans szkodliwość – – korzyść	Jakość danych	Implikacje kliniczne
<b>1A</b>	<b>Silne zalecenie</b>	Zysk jednoznacznie przewyższa ryzyko i uciążliwość lub odwrotnie	Wysoka jakość danych naukowych pochodzących z dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją i grupą kontrolną lub przekonujące dowody naukowe innego rodzaju. Nieprawdopodobne jest, aby dalsze badania zmieniły opinię dotyczącą potencjalnego zysku lub ryzyka	Zalecenie można odnieść (bez wyjątku) do większości chorych i większości sytuacji klinicznych
<b>1B</b>	<b>Silne zalecenie</b>	Zysk jednoznacznie przewyższa ryzyko i uciążliwość lub odwrotnie	Średnia jakość danych naukowych pochodzących z badań z randomizacją i grupą kontrolną z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, błędy metodologiczne, niebezpośredniej lub niedokładne) lub bardzo silne dowody innego rodzaju. Dalsze badania najprawdopodobniej będą miały wpływ na opinię dotyczącą zysku, ryzyka lub mogą ją zmienić	Najprawdopodobniej zalecenie można odnieść do większości chorych
<b>1C</b>	<b>Silne zalecenie</b>	Zysk jednoznacznie przewyższa ryzyko i uciążliwość lub odwrotnie	Niska jakość dowodów naukowych pochodzących z badań obserwacyjnych, niesystematycznych badań klinicznych, badań z randomizacją i grupą kontrolną z poważnymi błędami. Jakikolwiek prawdopodobny efekt jest niepewny	Zalecenie może się zmienić, gdy będą dostępne dane naukowe lepszej jakości
<b>2A</b>	<b>Słabe zalecenie</b>	Zysk nieznacznie przewyższa ryzyko i uciążliwość	Wysoka jakość spójnych danych naukowych pochodzących z dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją i grupą kontrolną lub przekonujące dowody innego typu. Nieprawdopodobne jest, aby dalsze badania zmieniły opinię dotyczącą potencjalnego zysku lub ryzyka	Najwłaściwszy sposób postępowania może być różny w zależności od sytuacji klinicznej, grupy chorych, wyznawanych wartości
<b>2B</b>	<b>Słabe zalecenie</b>	Zysk nieznacznie przewyższa ryzyko i uciążliwość, istnieje niepewność dotycząca zysku, ryzyka, uciążliwości	Średnia jakość danych naukowych pochodzących z badań z randomizacją i grupą kontrolną z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, błędy metodologiczne, niebezpośrednie lub niedokładne) lub bardzo silne dowody innego rodzaju. Dalsze badania najprawdopodobniej będą miały wpływ na opinię dotyczącą zysku, ryzyka lub mogą ją zmienić	Prawdopodobnie alternatywne sposoby postępowania są korzystniejsze w odniesieniu do określonej grupy chorych lub sytuacji klinicznej
<b>2C</b>	<b>Słabe zalecenie</b>	Niepewność dotycząca spodziewanego zysku, ryzyka lub uciążliwości; zysk może nieznacznie przewyższać ryzyko lub uciążliwość	Niska jakość dowodów naukowych pochodzących z badań obserwacyjnych, niesystematycznych badań klinicznych, badań z randomizacją i grupą kontrolną z poważnymi błędami. Jakikolwiek prawdopodobny efekt jest niepewny	Uzasadnione mogą być alternatywne sposoby postępowania

**1.1. OCENA UKŁADU KRZEPNIĘCIA**

Przed zabiegami chirurgicznymi lub procedurami inwazyjnymi zaleca się zebranie usystematyzowanego wywiadu lub zastosowanie wystandaryzowanego kwestionariusza, które uwzględniają epizody krwawienia u chorego i członków rodziny oraz szczegółowe informacje dotyczące przyjmowanych leków. **1C**

Przed zabiegami planowymi zaleca się stosowanie wystandaryzowanych kwestionariuszy dotyczących krwawienia oraz przyjmowanych leków zamiast oznaczanych rutynowo klasycznych, przesiewowych testów krzepnięcia, takich jak czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*), międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) i liczba płytek krwi. **1C**

W przypadku wystąpienia krwawienia okołoperacyjnego zaleca się stosowanie algorytmów postępowania uwzględniających wartości graniczne („trigery”) oraz wartości docelowe oparte na wiskoelastycznych testach krzepnięcia (VHA, *viscoelastic haemostatic assay*). **1C**

Jeżeli VHA nie są dostępne, zaleca się stosowanie algorytmów postępowania, które uwzględniają wartości graniczne oparte na klasycznych testach krzepnięcia. **1C**

**1.1.1. OCENA FUNKCJI PŁYTEK KRWI**

Przedoperacyjne badanie funkcji płytek krwi można rozważyć tylko jako uzupełnienie dodatniego wywiadu chorobowego. **2B**

Przedoperacyjne badanie funkcji płytek krwi można rozważyć w celu wykrycia upośledzonej funkcji płytek krwi

spowodowanej schorzeniami internistycznymi lub lekami przeciwplatekowymi. **2B**

Na czas krzepnięcia wpływa wiele zmiennych i nie jest on przydatny w określaniu ryzyka krwawienia. **C**

### **1.2. PRZEDOPERACYJNE I POOPERACYJNE WYRÓWNYWANIE NIEDOKRWISTOŚCI**

Przedoperacyjna niedokrwistość u dorosłych i dzieci jest silnym czynnikiem predykcynym okołoperacyjnego przetaczania krwi w wielu jednostkach chorobowych oraz typach zabiegów operacyjnych i może się wiązać ze zdarzeniami niepożądanymi. **B**

Zaleca się, aby chorzy obarczeni ryzykiem krwawienia, byli badani pod kątem niedokrwistości na 3 do 8 tygodni przed operacją. **1C**

Jeżeli występuje niedokrwistość, zaleca się odnalezienie jej przyczyny (niedobór żelaza, niewydolność nerek lub zapalenie). **1C**

Zaleca się leczenie niedoboru żelaza za pomocą preparatów żelaza. **1B**

Zaleca się preferencyjnie stosowanie dożylnych preparatów żelaza w stosunku do preparatów doustnych. **1C**

Jeżeli wykluczono lub zastosowano leczenie przyczynowe znanych postaci niedokrwistości, można rozważyć zastosowanie środków stymulujących wytwarzanie erytropoetyny. **2B**  
W sytuacji, gdy dokonano autologicznej donacji krwi, można rozważyć leczenie za pomocą preparatów żelaza i/lub środków stymulujących wytwarzanie erytropoetyny w celu uniknięcia niedokrwistości przedoperacyjnej oraz zwiększonego ogólnego odsetka przetoczeń. **2C**

U chorych z niedokrwistością przed zabiegiem zaleca się łączne stosowanie dożylnych preparatów żelaza i erytropoetyny oraz restrykcyjne podejście do przetoczeń produktów krwi. **1C**

U chorych nieonkologicznych z niedokrwistością przed rozległym zabiegiem planowym, zaleca się odroczenie zabiegu do czasu wyrównania niedokrwistości. **1C**

U chorych z niedokrwistością po operacji można rozważyć zastosowanie dożylnych preparatów żelaza. **2C**

### **1.3. OPTIMALIZACJA KRĄŻENIA**

Podczas zabiegu operacyjnego zaleca się agresywną i wczesną stabilizację obciążenia wstępnego serca, ponieważ działanie to wydaje się korzystne dla chorego. **1B**

W przypadku trudnego do zahamowania krwotoku, można rozważyć niższe wartości graniczne dla obciążenia wstępnego serca i/lub warunkową hipotensję. **2C**

Powinno się unikać hiperwolemii spowodowanej nadmierną podażą krystaloidów lub koloidów, która przekracza spoczynkową pojemność przestrzeni śródmiąższowej oraz optymalne obciążenie wstępne serca. **1B**

Nie zaleca się stosowania wyłącznie ośrodkowego ciśnienia żylnego oraz ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej do prowadzenia płynoterapii i optymalizacji obciążenia wstępnego serca podczas masywnego krwawienia. Zamiast tego powinno się rozważyć dynamiczne parametry wypełnienia łożyska naczyniowego oraz nieinwazyjne metody pomiaru rzutu serca. **1B**

Utratę płynu z przestrzeni pozakomórkowej powinno uzupełniać się na bieżąco izotonicznymi krystaloidami na podstawie protokołów postępowania. **2C**

W porównaniu z krystaloidami, stabilizacja układu krążenia za pomocą izoonkotycznych koloidów, takich jak ludzka albumina i hydroksyetylowana skrobia, wywołuje mniejszy obrzęk tkanek. **C**

Zastosowanie koloidów u chorych z masywnym krwawieniem może nasilać koagulopatię z rozcieńczenia poprzez dodatkowy wpływ na polimeryzację fibryny oraz agregację płytek krwi. **C**

Jako krystaloidy i rozpuszczalniki dla roztworów izoonkotycznych powinno stosować się roztwory zbilansowane. **2C**

#### **1.3.1. WARTOŚCI DOCELOWE DLA PRZETOCZEŃ**

Podczas czynnego krwawienia zaleca się utrzymywanie stężenia hemoglobiny na poziomie 7–9 g dl<sup>-1</sup>. **1C**

Do zobrazowania trendu zmian można zastosować ciągłe monitorowanie stężenia hemoglobiny. **C**

### **1.4. STĘŻENIE TLENU W MIESZANINIE ODDECHOWEJ**

Zaleca się, aby u chorych z czynnym krwawieniem stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej było na tyle duże, aby zapobiec hipoksemii tętnicznej, jednocześnie unikając nadmiernej hiperoksji (PaO<sub>2</sub> > 26,7 kPa [200 mm Hg]). **1C**

### **1.5. MONITOROWANIE PERFUZJI TKANKOWEJ**

Zaleca się powtarzane, łączne oznaczanie hematokrytu (Hct)/stężenia hemoglobiny, stężenia mleczanów oraz niedoboru zasad w celu monitorowania perfuzji tkankowej, oksigenacji tkankowej oraz dynamiki utraty krwi podczas ostrego krwotoku. Te parametry mogą być rozszerzone o pomiar rzutu serca, dynamiczne parametry wypełnienia łożyska naczyniowego (np. zmienność objętości wyrzutowej [SVV, *stroke volume variation*], zmienność ciśnienia tętna [PPV, *pulse pressure variation*]), lukę CO<sub>2</sub> oraz saturację krwi żyłnej centralnej. **1C**

#### **1.5.1. HEMODYLUCJA NORMOWOLEMICZNA**

Ostrą hemodylucję normowolemiczną (ANH, *acute normovolemic hemodilution*) można rozważyć w wybranych sytuacjach klinicznych. **2C**

Nie zaleca się łącznego stosowania ANH oraz kontrolowanej hipotensji. **1B**

Zastosowanie ANH u chorych ze współistniejącą lub nabytą koagulopatią należy rozważać bardzo ostrożnie. **2C**



**1.6. PRZETACZANIE NIETRWAŁYCH PRODUKTÓW KRWI**

Zaleca się, aby wszystkie kraje wdrożyły krajowe systemy nadzoru nad jakością produktów krwi. **1B**

Zaleca się restrykcyjną strategię dotyczącą przetoczeń krwi, która w sposób korzystny ogranicza ekspozycję na allogeiczne produkty krwi. **1A**

Zaleca się inaktywację patogenów w odniesieniu do osocza świeżo mrożonego (FFP, *fresh frozen plasma*) oraz koncentratów krwinek płytkowych (KKP). **1C**

Zaleca się stosowanie ubogoleukocytarnych nietrwałych produktów krwi. **1B**

Zaleca się, aby organizacje zajmujące się preparatyką krwi i preparatów krwiopochodnych wdrożyły standardy dotyczące weryfikacji tożsamości chorych, a personel był szkoleny we wczesnym rozpoznawaniu i niezwłocznym leczeniu reakcji poprzetoczeniowych. **1C**

Zaleca się, aby tylko mężczyźni byli dawcami produktów krwi zawierających osocze w celu ograniczenia występowania poprzetoczeniowego ostrego uszkodzenia płuc (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*). **1C**

Zaleca się, aby wszystkie donacje koncentratów krwinek czerwonych (KKCz), krwinek płytkowych, granulocytów pochodzące od krewnych pierwszego lub drugiego stopnia były napromieniowane, nawet jeżeli biorca ma prawidłowo funkcjonujący układ immunologiczny. Odnosi się to także do tych samych produktów, które mają być przetoczone chorym z grupy ryzyka. **1C**

Przetaczanie krwi allogenicznej wiąże się z częstszym występowaniem zakażeń szpitalnych. **B**

**1.6.1. USZKODZENIA ZWIĄZANE Z PRZECHOWYWANIEM PRODUKTÓW KRWI**

Zaleca się, aby KKCz pozyskane przez stacje krwiodawstwa jako pierwsze, były wydawane w pierwszej kolejności w celu ograniczenia liczby niewykorzystanych jednostek. **1A**

**1.6.2. ODZYSKIWANIE KRWI Z POLA OPERACYJNEGO**

Zaleca się stosowanie separatorów komórkowych krwinek czerwonych, co korzystnie zmniejsza zużycie produktów krwi podczas dużych zabiegów kardiochirurgicznych i ortopedycznych. **1B**

Nie zaleca się rutynowego stosowania bogatopłytkowej plazmaferezy w celu zmniejszenia zużycia produktów krwi podczas zabiegów kardiochirurgicznych z użyciem krążenia pozaustrojowego (CPB, *cardiopulmonary bypass*). **1B**

Zaleca się, aby nie rezygnować z separatorów komórkowych krwinek czerwonych podczas zabiegów na jelitach, pod warunkiem wcześniejszego usunięcia zanieczyszczonej zawartości z jamy brzusznej, zastosowania dodatkowego płukania krwinek oraz szerokospektralnej antybiotykoterapii. **1C**

Sugeruje się, aby nie rezygnować z separatorów komórkowych krwinek czerwonych w chirurgii onkologicznej, pod warunkiem unikania odsysania krwi z okolicy guza i zastosowania filtrów zmniejszających liczbę leukocytów. **2C**

**1.6.3. PRZETACZANIE OSOCZA ORAZ KONCENTRATÓW KRWINEK PŁYTKOWYCH**

Nie zaleca się przetaczania osocza przed zabiegami inwazyjnymi w celu normalizacji łagodnie/umiarkowanie podwyższonej wartości INR. **1C**

Zaleca się wczesne i ukierunkowane wyrównywanie niedoborów osoczkowych czynników krzepnięcia, których źródłem w zależności od sytuacji klinicznej, rodzaju krwawienia, niedoboru konkretnych czynników krzepnięcia i dostępnych produktów są koncentraty czynników krzepnięcia, krioprecypitat lub duże objętości osocza. **1B**

Podczas leczenia nabytego niedoboru czynników krzepnięcia można rozważyć zastosowanie protokołu opartego na ustalonej proporcji poszczególnych składników krwi KKCz, osocze, KKP wcześniej podczas maszynowego krwawienia poza salą urazową, a następnie w ramach terapii ukierunkowanej na cel. **2C**

Sugeruje się stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia w celu wczesnego pierwotnego leczenia nabytego niedoboru czynników krzepnięcia z powodu ich wysokiej skuteczności oraz znikomego ryzyka infekcyjnego. **2C**

Nie zaleca się niekontrolowanego przetaczania osocza w celu leczenia krwawienia okołoperacyjnego. **1C**

W przypadku krwawienia związanego ze stosowaniem leków przeciwplatek lub trombocytopenią poniżej  $50 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$  można rozważyć przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych. **2C**

**1.7. OGÓLNE POSTĘPOWANIE W ZABURZENIACH KRZEPNIĘCIA**

Stężenie fibrynogenu poniżej 1,5–2,0 g l<sup>-1</sup> w nabytej koagulopatii uznaje się za hipofibrynogenię i wiąże ze zwiększoną utratą krwi. **C**

Zaleca się leczenie hipofibrynogemii u krwawiących chorych. **1C**

Sugeruje się, aby początkowa dawka koncentratu fibrynogenu wynosiła 25–50 mg kg<sup>-1</sup>. **2C**

Gdy koncentrat fibrynogenu nie jest dostępny, sugeruje się zastosowanie krioprecypitatu w początkowej dawce 4–6 ml kg<sup>-1</sup>. **2C**

Przetoczenie jedynie osocza nie jest wystarczające dla wyrównania hipofibrynogemii. **C**

W przypadku krwawienia oraz niskiej aktywności czynnika XIII (tj. < 30%) sugeruje się podaż koncentratu czynnika XIII (30 j.m. kg<sup>-1</sup>). **2C**

Podczas maszynowego krwawienia okołoperacyjnego u chorych przyjmujących leki z grupy antagonistów witaminy K

(VKA, *vitamin K agonists*) zaleca się podaż koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*) oraz witaminy K dożylnie przed jakąkolwiek inną interwencją hemostatyczną. **1B**

U krwawiących chorych nieprzyjmujących doustnych antykoagulantów izolowany podwyższony INR/wydłużony czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*) lub czasy krzepnięcia VHA nie są wskazaniem dla zastosowania PCC. **C**

Nie zaleca się profilaktycznego stosowania rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rFVIIa) z powodu podwyższonego ryzyka zakrzepicy prowadzącej do zgonu. **1B**

Można rozważyć pozarejestracyjne zastosowanie rFVIIa w przypadku krwawienia, które nie daje się zatrzymać konwencjonalnymi metodami chirurgicznymi lub radiologicznymi i/lub kiedy kompleksowe leczenie hemostatyczne nie przynosi skutku. **2C**

Zaleca się zastosowanie kwasu traneksamowego, w prewencji krwawienia podczas rozległych zabiegów operacyjnych i/lub w celu leczenia krwawienia spowodowanego (lub w przypadku podejrzenia) nasiloną fibrynolizą (w dawce 20–25 mg kg<sup>-1</sup>). **1B**

Można rozważyć zastosowanie desmopresyny (DDAVP, *de-amino-D-argininovasopresin*) w sytuacjach szczególnych (nabyty zespół von Willebranda [AVWS, *acquired von Willebrand syndrome*]). **2C**

Na podstawie dostępnych danych brakuje dowodów, aby zalecać suplementację antytrombiny u krwawiących chorych poddawanych zabiegom w trybie planowym.

Zaleca się wprowadzenie programów edukacyjnych i szkoleń dla personelu. **1C**

#### 1.7.1. WYRÓWNYWANIE CZYNNIKÓW ZABURZAJĄCYCH

Zaleca się utrzymywanie okołooperacyjnej normotermii, ponieważ postępowanie to zmniejsza utratę krwi oraz odsetek przetoczeń. **1B**

Podczas leczenia koagulopatii związanej z kwasicy zaleca się wyrównywanie pH, chociaż samo wyrównywanie pH nie jest w stanie natychmiastowo wyrównać koagulopatii związanej z kwasicy. **1C**

Zaleca się, aby podaż rFVIIa towarzyszyło wyrównanie pH. **1C**

Podczas masowych przetoczeń zaleca się podaż wapnia, jeśli stężenie wapnia zjonizowanego jest niskie, celem jest utrzymanie jego prawidłowego stężenia ( $\geq 0,9$  mmol l<sup>-1</sup>). **1B**

Po nieudanej próbie endoskopowego leczenia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego niespowodowanego żyłakami przełyku (UGIB, *upper gastrointestinal bleeding*) można rozważyć przezskórną embolizację, która jest bezpieczną alternatywą dla zabiegu operacyjnego. **2C**

Można rozważyć zastosowanie wysoce selektywnej embolizacji jako pierwotnej metody leczenia potwierdzonego

angiograficznie krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. **2C**

Można rozważyć embolizację jako terapię pierwszego wyboru w leczeniu powikłań tętniczych w zapaleniu trzustki. **2C**

#### 1.7.2. WPŁYW NA KOSZTY

Zarówno krwawienie jak i przetaczanie allogenicznych produktów krwi w sposób niezależny zwiększają chorobowość, śmiertelność, czas hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii oraz koszty. **B**

Kwas traneksamowy może zmniejszać okołooperacyjną utratę krwi oraz odsetek przetoczeń, co może być korzystne finansowo w przypadku wybranych rozległych zabiegów chirurgicznych i urazów. **B**

Zaleca się stosowanie rFVIIa zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, stosowanie czynnika rFVIIa poza wskazaniami w celu zmniejszenia odsetka przetoczeń i śmiertelności nie zostało udowodnione, a ryzyko tętniczych powikłań zatorowo-zakrzepowych oraz koszty są duże. **1A**

Odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego może mieć wymierne pozytywne skutki finansowe u wybranych chorych. **A**

Zastosowanie protokołów przetaczania ustalonych objętości poszczególnych produktów krwi w kontekście opłacalności finansowej nie została zbadana.

Terapia ukierunkowana na cel przy użyciu koncentratów czynników krzepnięcia (fibrynogen i/lub koncentrat czynników zespołu protrombiny) może zmniejszać koszty związane z przetoczeniami w chirurgii urazowej, kardiochirurgii oraz chirurgii transplantacyjnej wątroby. **C**

## 1.8. ALGORYTMY POSTĘPOWANIA W POSZCZEGÓLNYCH DZIEDZINACH KLINICZNYCH

### 1.8.1. KARDIOCHIRURGIA

Odstawienie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) zwiększa ryzyko zakrzepicy wieńcowej; kontynuowanie przyjmowania ASA zwiększa ryzyko krwawienia. **B**

Odstawienie kłopidogrelu zwiększa ryzyko zakrzepicy wieńcowej; kontynuowanie przyjmowania kłopidogrelu zwiększa ryzyko krwawienia. **A**

Zaleca się profilaktyczne stosowanie kwasu traneksamowego przed krążeniem pozaustrojowym u chorych poddawanych zabiegom pomostowania naczyń wieńcowych (CABG, *coronary artery bypass graft*). **1A**

Można rozważyć zastosowanie kwasu traneksamowego miejscowo do wnętrza klatki piersiowej w celu zmniejszenia okołooperacyjnej utraty krwi po zabiegach kardiochirurgicznych. **2C**

W celu zmniejszenia utraty krwi w złożonych zabiegach kardiochirurgicznych zaleca się stosowanie koncentratów fibrynogenu, których dawkowanie powinno być oparte na wynikach VHA. **1B**

U chorych z trudnym do zahamowania krwawieniem podczas i po zabiegach kardiochirurgicznych można rozważyć zastosowanie rFVIIa — po wyczerpaniu konwencjonalnych metod hamowania krwawienia. **2B**

We wczesnym okresie pooperacyjnym można rozpocząć podaż ASA lub klopidogrelu bez zwiększania ryzyka krwawienia pooperacyjnego. **2C**

Zaleca się stosowanie algorytmów leczenia krwawienia opartych na testach VHA, które uwzględniają wartości graniczne dla poszczególnych interwencji. **1B**

### 1.8.2. KRWAWIENIE GINEKOLOGICZNE (NIEPOŁOŻNICZE)

Nie powinno stosować się hemodylucji normowolemicznej, ponieważ postępowanie to nie zmniejsza liczby przetoczeń. **2B**

Odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego może zmniejszać liczbę przetoczeń w chirurgii ginekologicznej (włączając chirurgię onkologiczną). **B**

Warto rozważyć przedoperacyjną podaż dożylnych preparatów żelaza w celu zmniejszenia liczby przetoczeń u chorych onkologicznych z niedokrwistością poddawanych chemioterapii. **2B**

Można rozważyć przedoperacyjną podaż dożylnych preparatów żelaza u pacjentek z obfitym krwawieniem miesięcznym. **2B**

Kwas traneksamowy może zmniejszać krwawienie okołoperacyjne u pacjentek z rakiem. **C**

### 1.8.3. KRWOTOK POŁOŻNICZY

Zaleca się, aby krwotok okołoporodowy (PPH, *postpartum haemorrhage*) był leczony przez zespół wielospecjalistyczny. **1C**

W krwotoku położniczym zastosowanie powinien mieć wielostopniowy protokół postępowania obejmujący leki obkurczające macicę, interwencje chirurgiczne i/lub wewnętrzznacyniowe oraz leki hemostatyczne. **1B**

Zasadnicze znaczenie ma świadomość ryzyka wystąpienia masywnego krwotoku położniczego oraz jego wczesne rozpoznanie. **C**

Pacjentki z rozpoznaniem łożyskiem wrosniętym powinny pozostawać pod opieką zespołu wielospecjalistycznego. **2C**

W położnictwie odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego można zastosować w położnictwie pod warunkiem wdrożenia środków zapobiegających izoimmunizacji czynnikiem Rh. **C**

Odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego podczas cesarskiego cięcia może zmniejszyć częstość przetoczeń i czas pobytu w szpitalu. **2B**

Dożylnie preparaty żelaza zmniejszają uczucie zmęczenia 4, 8 oraz 12 tygodni po porodzie. **B**

Można rozważyć oznaczenie stężenia fibrynogenu u krwawiących położnic, ponieważ stężenie poniżej 2 g l<sup>-1</sup> może

identyfikować pacjentki zagrożone masywnym krwotokiem położniczym. **2B**

Spadek liczby płytek krwi lub liczba płytek krwi poniżej 100 × 10<sup>9</sup> l<sup>-1</sup> na początku porodu, zwłaszcza z towarzyszącym stężeniem fibrynogenu poniżej 2,9 g l<sup>-1</sup>, może wskazywać na zwiększone ryzyko krwotoku położniczego. **C**

We wczesnym okresie porodu aPTT oraz PT mają słabą wartość progностyczną w odniesieniu do krwotoku położniczego. **C**

Testy VHA mogą służyć do wykrywania koagulopatii położniczej. **B**

Nie zaleca się profilaktycznej suplementacji fibrynogenu, jednak podczas utrzymującego się krwotoku położniczego z hipofibrynogenią rekomenduje jego suplementację. **1C**

W masywnym krwotoku położniczym można rozważyć zastosowanie protokołu opartego na wynikach testów VHA. **2C** Można rozważyć zastosowanie kwasu traneksamowego przed cesarskim cięciem oraz w przypadku krwawienia przedporodowego. **2B**

W krwotoku położniczym zaleca się podaż kwasu traneksamowego w dawce 1 g dożylnie tak szybko, jak jest to możliwe, a dawkę można powtórzyć, jeżeli krwawienie nie ustępuje. **1B**

### 1.8.4. ORTOPEDIA I NEUROCHIRURGIA

Upośledzona funkcja płytek krwi jest związana z wczesnym tworzeniem się krwiaka, częstszym krwawieniem dokomorowym oraz gorszymi wynikami leczenia po 3 miesiącach od wystąpienia krwotoku śródmózgowego (ICH, *intracerebral hemorrhage*). **C**

Małopłytkowość, niskie stężenie fibrynogenu oraz niedobór czynnika XIII przewidują wystąpienie powikłań krwotocznych w krwotoku śródmózgowym, chirurgii wewnętrzczaszkowej i rozległych zabiegach dotyczących kręgosłupa, zwłaszcza gdy występują łącznie. **C**

### 1.8.5. CHIRURGIA DZIECIĘCA

Sugeruje się stosowanie probówek niskoobjętościowych w celu oznaczenia klasycznych parametrów krzepnięcia oraz testów VHA. **2C**

U krwawiących dzieci zaleca się stosowanie płynów izotonicznych oraz zbilansowanych. **1C**

Z wyjątkiem wcześniaków oraz noworodków z sinicą, docelowym stężeniem hemoglobiny u krwawiących dzieci jest wartość 7 do 9 g dl<sup>-1</sup>. **C**

### 1.8.6. CHIRURGIA PRZEWODU POKARMOWEGO I CHIRURGIA TRANSPLANTACYJNA

Pomimo wartości PT, aPTT i INR wskazujących na koagulopatię w przewlekłej chorobie wątroby (CLD, *chronic liver disease*), globalne testy krzepnięcia (tworzenie trombiny oraz tromboelastometria/tromboelastografia)

wskazują, że układ krzepnięcia pozostaje w równowadze w stabilnej CLD. **C**

U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby łagodnej/umiarkowane wydłużenie PT i INR w okresie przedoperacyjnym nie podnosi ryzyka krwawienia. **C**

Zaleca się, aby w ostrej niewydolności wątroby przed procedurami inwazyjnymi nie korygować umiarkowanie wydłużonego INR, wyjątek stanowi założenie czujnika do pomiaru ciśnienia wewnątrzczaszkowego. **1C**

Podczas ortotopowego przeszczepienia wątroby (OLT, *orthotopic liver transplantation*) zastosowanie restrykcyjnej płynoterapii, upustu krwi, leków wazokonstrykcyjnych oraz protokołów przetaczania może zmniejszać ilość przetaczanych produktów krwi. **C**

Podczas resekcji wątroby w celu zmniejszenia krwawienia zaleca się utrzymywanie niskich wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego (CVP, *central venous pressure*) oraz stosowanie restrykcyjnej płynoterapii. **1B**

Zaleca się stosowanie kwasu traneksamowego w celu leczenia nadmiernej fibrylizacji (cechy wskazujące to krwawienie mięszkowe, wyniki tromboelastometrii/tromboelastografii oceniające lizę skrzepu), ale nie jako rutynowe działanie prewencyjne. Graniczna jakość narządu do przeszczepienia (np. pobranie po zatrzymaniu krążenia) zwiększa ryzyko fibrylizacji poreperfuzyjnej. **1C**

Można rozważyć zastosowanie kwasu traneksamowego u chorych z marskością wątroby poddawanym zabiegom resekcji wątroby. **2C**

#### 1.8.7. OSTRE KRWAWIENIE Z GÓRNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO

Zaleca się, aby leczeniem ostrego krwawienia z żyłaków przełyku zajmował się zespół wielospecjalistyczny. Powinien być dostępny multimodalny protokół postępowania w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego. **1C**

Jako leczenie ratunkowe po nieskutecznej terapii farmakologicznej i endoskopowej można rozważyć przeszczepienie wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe (TIPSS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*). **2B**

Zaleca się zastosowanie wczesnej interwencji endoskopowej oraz natychmiastową podaż leków obkurczających łożysko naczyniowe trzewne (somatostatyna lub terlipresyna) w celu opanowania krwawienia. **1B**

Kwas traneksamowy zmniejsza śmiertelność, ale nie ryzyko ponownego krwawienia. **B**

#### 1.8.8. ZABURZENIA KRZEPNIĘCIA W CHOROBYCH NEREK

W mocznicy przyłóżkowe testy funkcjonalne płytek krwi oraz czas krzepnięcia nie obrazują zaburzeń krzepnięcia i nie przewidują krwawienia. **C**

W mocznicy można rozważyć zastosowanie złożonej terapii estrogenowej. **2C**

Można rozważyć zastosowanie desmopresyny w celu zmniejszenia krwawienia podczas zabiegu operacyjnego i ostrego krwotoku u chorych z mocznicą. **2C**

### 1.9. LEKI PRZECIWKRZEPOWE

#### 1.9.1. LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

Zaleca się kontynuowanie ASA w większości specjalności zabiegowych, zwłaszcza w kardiologii. **1C**

W przypadku rozważania odstawienia ASA zaleca się zrobienie tego na 3 dni przed operacją. **1C**

U chorych z czynnikami ryzyka powikłań naczyniowych nieprzyjmujących leków przeciwplatekcyjnych nie zaleca się przedoperacyjnego rozpoczęcia leczenia ASA. **1B**

U chorych przyjmujących długotrwale ASA jako prewencję wtórną chorób sercowo-naczyniowych, z wyjątkiem chorych ze stentami wieńcowymi, zaleca się wstrzymanie podaży ASA przed zabiegami obciążonymi bardzo dużym ryzykiem krwotocznym. **1B**

U chorych przyjmujących długotrwale ASA jako prewencję wtórną chorób sercowo-naczyniowych, zaleca się utrzymanie leczenia podczas i po zabiegach charakteryzujących się małym i umiarkowanym ryzykiem krwotocznym. **1B**

Należy wziąć pod uwagę pooperacyjne powikłania krwotoczne podczas podejmowania decyzji o czasie podania i dawce leku przeciwkrzepowego oraz przywróceniu ASA. **2C**

W celu leczenia krwawienia śródoperacyjnego i pooperacyjnego spowodowanego jednoznacznie lekami przeciwplatekcyjnymi można rozważyć przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (dawka:  $0,7 \times 10^{11}$  na 10 kg masy ciała u dorosłych). **2C**

Zaleca się utrzymanie leczenia ASA przynajmniej przez 4 tygodnie po implantacji stentów metalowych (BMS, *bare metal stent*) i od 3 do 12 miesięcy po implantacji stentów uwalniających lek (DES, *drug eluting stent*), chyba że ryzyko zagrażającego życiu krwawienia chirurgicznego jest podczas stosowania ASA jest nie do zaakceptowania. **1A**

Zaleca się utrzymanie leczenia inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub> przynajmniej przez 4 tygodnie po implantacji BMS i od 3 do 12 miesięcy po DES, chyba że ryzyko zagrażającego życiu krwawienia chirurgicznego jest przy użyciu tego środka nie do zaakceptowania. **2A**

Jeżeli to możliwe, należy rozważyć odroczenie zabiegu (tryb przyspieszony) na przynajmniej 5 dni od przyjęcia ostatniej dawki tikagreloru i kłopidogrelu oraz na 7 dni w przypadku prasugrelu, chyba że chory jest obciążony dużym ryzykiem powikłań niedokrwiennych. **2B**

Zaleca się, aby terapia przeciwplatekcyjna została przywrócona jak najszybciej po zabiegu, co przeciwdziała aktywacji płytek krwi. **1C**

Sugeruje się, aby pierwsza pooperacyjna dawka kłopidogrelu lub prasugrelu była podana nie później niż 24 godziny po zamknięciu powłok. Warto, aby nie była to dawka nasycająca. **2C**

Zaleca się, aby zespół wielospecjalistyczny decydował o okołoperacyjnym stosowaniu leków przeciwplatek w zabiegach pilnych i przyspieszonych. **1C**

Jeżeli to możliwe, zabiegi pilne i w trybie przyspieszonym powinny być przeprowadzane pod osłoną podwójnej terapii przeciwplatekowej ASA/kłopidogrel lub ASA/prasugrel, lub przynajmniej pod osłoną ASA. **2C**

W leczeniu krwawienia śródoperacyjnego i pooperacyjnego jednoznacznie spowodowanego kłopidogrelem lub prasugrelem można rozważyć przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (dawka:  $0,7 \times 10^{11}$  na 10 kg masy ciała u dorosłych). **2C**

Zgodnie z właściwościami farmakologicznymi, sposób postępowania podczas leczenia tikagrelorem może być podobny jak w przypadku kłopidogrelu (tj. odstawienie leku na 5 dni przed operacją). **2C**

Koncentraty krwinek płytkowych mogą być nieskuteczne w hamowaniu krwawienia jednoznacznie związanego z tikagrelorem, gdy zostaną podane w czasie 12 godzin od podania leku. **C**

### 1.9.2. HEPARYNA

Do hamowania masywnego krwawienia związanego z podażą dożylną heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*) zaleca się dożylną podaż protaminy w dawce 1 mg na 100 j.m. UFH podanych w ciągu wcześniejszych 2 do 3 godzin. **1A**

Masywne krwawienie związane z podażą podskórną UFH nieodpowiadające na dożylną podaż protaminy w dawce 1 mg na 100 j.m. UFH można leczyć wlewem ciągłym protaminy dawkowanej według aPTT. **2C**

Masywne krwawienie związane z heparyną drobnocząsteczkową (LMWH, *low molecular weight heparin*) można hamować podaną dożylnie protaminą w dawce 1 mg na 100 j. anty-Xa podanej dawki LMWH, w przypadku barku reakcji można podać dodatkową dawkę protaminy (0,5 mg na 100 j. anty-Xa). **2C**

### 1.9.3. FONDAPARYNUKS

Można rozważyć podanie rFVIIa w celu hamowania masywnego krwawienia związanego z podskórną podażą fondaparynuksu (podaż poza wskazaniem producenta). **2C**

### 1.9.4. ANTAGONIŚCI WITAMINY K

Nie zaleca się odstawiać antagonistów witaminy K przed zabiegami z małym ryzykiem krwawienia: zabiegi na skórze, stomatologiczne i w obrębie jamy ustnej, gastroscopia, kolonoskopia (nawet jeżeli planowana jest biopsja, wyjątek

stanowi polipektomia), ani podczas większości zabiegów okulistycznych (tj. głównie zabiegi w obrębie komory przedniej oka [zaćma]). **1C**

Zaleca się, aby u chorych obarczonych małym i pośrednim ryzykiem powikłań zakrzepowych (np. chorzy z migotaniem przedsionków i punktacją CHADS<sub>2</sub> ≤ 4 [*Congestive heart failure/LV dysfunction, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke*]; chorzy leczeni ponad 3 miesiące z powodu nienawracającej choroby zakrzepowo-zatorowej [VTE, *venous thromboembolism*]) kierowanych do zabiegów wymagających INR < 1,5, antywitamina K powinny być odstawione na 3–5 dni przed zabiegiem (acenokumarol, warfaryna). Terapia pomostowa nie jest konieczna. Należy oznaczyć INR w przeddzień zabiegu i oraz podać doustnie 5 mg witaminy K, jeżeli INR przekracza 1,5. **1C**

Zaleca się stosowanie terapii pomostowej u chorych z grupy dużego ryzyka (np. chorzy z migotaniem przedsionków i punktacją CHADS<sub>2</sub> > 4; chorzy z nawracającą VTE leczeni < 3 miesięcy; chorzy ze sztuczną zastawką w sercu). Warfaryna: ostatnia dawka 5 dni przed zabiegiem; 4 dni przed zabiegiem: bez heparyny; 3, 2, 1 dni przed zabiegiem: LMWH (ostatnia dawka 24h przed zabiegiem) lub UFH podskórną 2 lub 3 razy na dzień; doba 0: zabieg operacyjny. Acenokumarol: 3 dni przed zabiegiem: ostatnia dawka; 2 i 1 dzień przed zabiegiem: tak samo jak w przypadku warfaryny. **1C** Dawka terapeutyczna LMWH lub UFH powinna być dobrana indywidualnie dla każdego chorego, biorąc pod uwagę ryzyko zakrzepowe i krwotoczne. **2C**

Zaleca się, aby u chorych obarczonych małym ryzykiem powikłań krwotocznych rozpoczynać podaż antywitaminy K wieczorem po zabiegu (najwcześniej 6 godz. po zabiegu) lub w następnej dobie po zabiegu. Dawka terapeutyczna LMWH powinna być podawana po zabiegu do momentu uzyskania docelowej wartości INR w dwóch pomiarach. **1C**

Zaleca się, aby u chorych z grupy pośredniego i dużego ryzyka powikłań zakrzepowych, profilaktyczną dawkę heparyny (UFH lub LMWH) podać wieczorem po zabiegu lub następnego dnia (najwcześniej 6 godz. po zabiegu) i kontynuować przez 48–72 godz., następnie należy przywrócić antykoagulację terapeutyczną. Można rozpocząć wówczas podaż antywitaminy K, jednak tylko po uzyskaniu hemostazy chirurgicznej. **1C**

U chorych leczonych antagonistami witaminy K, którzy są kierowani do zabiegów w trybie nagłym, zaleca się, aby oznaczyć INR przy przyjęciu do szpitala, działanie leków należy odwrócić za pomocą czteroskładnikowego PCC (np. początkowa dawka 25 j.m. cz. IX kg<sup>-1</sup> przy INR wynoszącym 4), zamiast przetaczać osocze. **1B**

U krwawiących chorych, u których podejrzewa się koagulopatię wywołaną antagonistami witaminy K, zaleca się podać czteroskładnikowego PCC w dawce 25 do 50 j.m. cz. IX kg<sup>-1</sup> oraz 5 do 10 mg witaminy K dożylnie. **1B**

Gdy preparaty PCC nie są dostępne, u krwawiących chorych, u których podejrzewa się koagulopatię wywołaną antagonistami witaminy K, zaleca się przetoczenie FFP (15–20 ml kg<sup>-1</sup> oraz 5 do 10 mg witaminy K). **1C**

#### 1.9.5. BEZPOŚREDNIE DOUSTNE ANTYKOAGULANTY

U chorych przyjmujących bezpośrednie doustne antykoagulanty (DOAC, *direct oral anticoagulants*) kierowanych do zabiegów chirurgicznych zaleca się oznaczenie klirensu kreatyniny. **1B**

Leczenie DOAC powinno się wstrzymać w przeddzień operacji u chorych poddawanych procedurom o małym ryzyku powikłań krwotocznych, takich jak zabiegi na skórze, stomatologiczne i w obrębie jamy ustnej, gastroskopia, kolonoskopia (nawet jeżeli planowana jest biopsja, wyjątek stanowi polipektomia), oraz podczas większości zabiegów okulistycznych. **2C**

W przypadku zabiegów o pośrednim i dużym ryzyku powikłań krwotocznych: 1) zaleca się, aby rivaroksaban, apiksaban oraz endokksaban odstawić na 2 dni przed zabiegiem (tj. ostatnia dawka doustna 3 dni przed zabiegiem), pod warunkiem że klirens kreatyniny (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) wynosi powyżej 30 ml min<sup>-1</sup>. Nie jest wymagana terapia pomostowa. **1C**; 2) zaleca się, aby dabigatran odstawić na 3 dni przed zabiegiem (tj. ostatnia dawka doustna 4 dni przed zabiegiem), jeżeli klirens kreatyniny jest wyższy niż 50 ml min<sup>-1</sup> oraz 4 dni przed zabiegiem (tj. ostatnia dawka doustna 5 dni przed zabiegiem), jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30–50 ml min<sup>-1</sup>. Terapia pomostowa nie jest konieczna. **1C** U chorych z masywnym krwawieniem leczonych dabigatranem można rozważyć się użycie swoistego antidotum (idarucizumab). **2C**

W przypadku zabiegów obarczonych małym ryzykiem powikłań krwotocznych, po uzyskaniu prawidłowej hemostazy, można rozważyć ponowną podaż bezpośredniego doustnego antykoagulantu wieczorem po zabiegu (przynajmniej 6 godz. po zabiegu). **2C**

W przypadku operacji o pośrednim i dużym ryzyku powikłań krwotocznych, w sytuacji gdy wymagana jest farmakologiczna profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, po zabiegu powinno się podać profilaktyczną dawkę LMWH lub DOAC (zgodnie ze wskazaniami), następnie należy przywrócić terapeutyczną dawkę DOAC w ciągu 72 godz. od zabiegu, pod warunkiem uzyskania hemostazy chirurgicznej. **2C**

### 1.10. CHOROBY TOWARZYSZĄCE PRZEBIEGAJĄCE Z ZABURZENIAMI KRZEPNIĘCIA

#### 1.10.1. CHOROBY OGÓLNOUSTROJOWE, METABOLICZNE, ENDOKRYNOLOGICZNE

Chorzy z chorobami ogólnoustrojowymi, metabolicznymi, endokrynologicznymi przebiegającymi z zaburzeniami

krzepnięcia w okresie okołoperacyjnym powinni być leczeni we współpracy z hematologiem. **2C**

Należy rozważyć indywidualne przedoperacyjne odstawienie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*). **2B**

Należy rozważyć indywidualne odstawienie leków przeciwpadaczkowych nasilających krwawienie, takich jak kwas walproinowy. **2C**

Nie zaleca się przedoperacyjnego odstawiania wyciągów z miłorzębu japońskiego (*Ginkgo biloba*). **1B**

### 1.11. CHORZY Z WRODZONYMI SKAZAMI KRWOTOCZNYMI

#### 1.11.1. OCENA PRZEDOPERACYJNA

Gdy podejrzewa się wrodzoną skazę krwotoczną, należy rozważyć skierowanie chorego na konsultację hematologiczną w celu oceny i zaplanowania zabiegu. **2C**

Zaleca się użycie specjalnych narzędzi w celu wykrywania i przewidywania okołoperacyjnego ryzyka krwawienia przed zabiegami operacyjnymi i procedurami inwazyjnymi. **1C**

#### 1.11.2. OGÓLNE POSTĘPOWANIE W OKRESIE OKOŁOPERACYJNYM

U chorych z wrodzonymi skazami krwotocznymi zabieg operacyjny można bezpiecznie przeprowadzić pod warunkiem właściwego przygotowania się, odpowiedniego postępowania substytucyjnego oraz współpracy wielodyscyplinarnej. **C**

Chorych z wrodzonymi skazami krwotocznymi należy przygotowywać do zabiegu we współpracy z hematologiem, najlepiej w dedykowanych centrach z dużym doświadczeniem w zaburzeniach krzepnięcia. **1C**

U chorych z wrodzonymi skazami krwotocznymi w zależności od typu zabiegu powinno się dążyć do wyrównania zaburzeń krzepnięcia. **2C**

#### 1.11.3. CHOROBA VON WILLEBRANDA

U chorych z chorobą von Willebranda (VWD, *von Willebrand disease*) zaleca się stosowanie desmopresyny jako leku pierwszego wyboru podczas niewielkiego krwawienia/zabiegu. Standardowa dawka to 0,3 µg kg<sup>-1</sup> rozpuszczone w 50 ml 0,9% NaCl i podane dożylnie w ciągu 20–30 min, dawkę tę można powtarzać co 12–24 godz., nie dłużej niż przez 3 dni. **1C**

Podczas masywnego krwawienia/rozległego zabiegu operacyjnego zaleca się uzupełnienie czynnika von Willebranda (VWF, *von Willebrand factor*) przy użyciu preparatów osoczo-pochodnych. Sposoby podawania można odnaleźć w opublikowanych wytycznych. **1C**

Jako leczenie uzupełniające można zastosować leki hamujące fibrynolizę. Sposoby podawania można odnaleźć w opublikowanych wytycznych. **2C**

#### 1.11.4. ZABURZENIA FUNKCJI PŁYTEK KRWI

U chorych z łagodnymi wrodzonymi zaburzeniami funkcji płytek krwi można rozważyć desmopresynę w celu zapobiegania/leczenia krwawienia okołoperacyjnego. **2C**

Podczas zabiegów u chorych z wrodzonymi zaburzeniami funkcji płytek krwi jako uzupełniające leczenie hemostatyczne można zastosować leki hamujące fibrylizę. **2C**

U chorych z trombastenią Glanzmanna poddawanych zabiegom chirurgicznym zaleca się rozważyć zastosowanie rekombinowanego czynnika VIIa. **1C**

U chorych z wrodzonymi zaburzeniami funkcji płytek krwi nie zaleca się rutynowego przetaczania koncentratów krwi-nek płytkowych. **1C**

#### 1.11.5. HEMOFILIA A I B

U chorych z hemofilią zaleca się w okresie okołoperacyjnym adekwatną terapię substytucyjną, aby zapewnić bezpieczny przebieg zabiegu operacyjnego. **1C**

U chorych z hemofilią terapia substytucyjna (docelowe stężenie czynnika krzepnięcia i czas trwania terapii) w okresie okołoperacyjnym powinna być zgodna z wytycznymi. **2C**

U chorych z hemofilią w substytucyjnej terapii okołoperacyjnej zaleca się albo czynniki rekombinowane, albo koncentraty osoczo pochodne. **1C**

W okresie okołoperacyjnym czynniki krzepnięcia powinny być podawane we wlewach ciągłych. **2C**

U chorych z hemofilią i obecnymi przeciwciałami można stosować rozważyć zastosowanie rFVIIa lub koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny. **2C**

U chorych z hemofilią jako okołoperacyjną terapię uzupełniającą można użyć leków hamujących fibrylizę. **2C**

U chorych z łagodną hemofilią A jako leczenie pierwszego wyboru można zastosować desmopresynę, pod warunkiem że stężenie czynnika VIII może być podniesione do odpowiedniego wysokiego poziomu terapeutycznego. **2C**

#### 1.11.6. RZADKIE SKAZY KRWOTOCZNE

U chorych z rzadkimi skazami krwotocznymi brak jest wystarczających danych, aby zalecać rutynową substytucję niedoborów czynników krzepnięcia.

W krwawieniu okołoperacyjnym spowodowanym wrodzonym niedoborem czynnika VII można zastosować rFVIIa. **2C**

Jeżeli rekombinowany czynnik VIIa stosuje się w celu opóźnienia krwawienia okołoperacyjnego u chorych z wrodzonym niedoborem czynnika VII, dawki powinny być niższe (np. 20–25 µg kg<sup>-1</sup> co 4–6 godz.) niż u chorych z hemofilią z inhibitorami. **2C**

U chorych z innymi rzadkimi skazami krwotocznymi nie ma wystarczających danych, aby w okresie okołoperacyjnym zalecać stosowanie rFVIIa.

U chorych z łagodnymi rzadkimi skazami krwotocznymi nie ma wystarczających danych, aby zalecać w okresie okołoperacyjnym desmopresynę lub leki hamujące fibrylizę.

## 2. WSTĘP

Postępowanie w krwawieniu okołoperacyjnym jest złożoną i zmieniającą się dziedziną, która wymaga powtarzanej oceny układu hemostazy oraz zastosowania odpowiednich strategii optymalizujących opiekę nad pacjentem. Czynione są starania, aby stworzyć alternatywę dla przetoczeń, istnieje potrzeba ograniczenia niepotrzebnych przetoczeń, a także więcej uwagi poświęca się postępowaniu okołoperacyjnemu opartemu na dowodach naukowych. W tej dynamicznej dziedzinie medycyny bardzo istotne jest zaznajomienie klinicystów z praktycznymi i aktualnymi danymi dotyczącymi diagnozowania i leczenia chorych z krwawieniem okołoperacyjnym. W związku z tym Europejskie Towarzystwo Anestezjologii (ESA, *European Society of Anaesthesiology*) silnie wspiera tworzenie wysokiej jakości i opartych na dowodach naukowych wytycznych, w celu ujednoczenia podejścia do opieki nad chorymi oraz ogólnej poprawy praktyki klinicznej [1].

W 2013 roku ESA wydało obszerne, oparte na dowodach naukowych, wytyczne [2] dotyczące postępowania w masywnym krwawieniu okołoperacyjnym, które miały na celu przeanalizowanie oraz podsumowanie aktualnych danych oraz stworzenie wytycznych, które wprowadzałyby bezpieczniejsze i bardziej finansowo opłacalne strategie pomocne w minimalizacji masywnego krwawienia okołoperacyjnego, a tym samym zmniejszeniu zużycia produktów krwi. Zaktualizowane wytyczne dostarczają dodatkowych informacji, aby pomóc klinicyście w przygotowaniu, planowaniu oraz podejmowaniu działań. Etap przygotowania na ewentualne krwawienie obejmuje wykonanie oceny przedoperacyjnej, zwłaszcza ukierunkowanej na wykrywanie niedokrwistości, tak aby zapewnić odpowiedni czas na jej wyrównywanie. Etap planowania na wypadek ewentualnego krwawienia śródoperacyjnego obejmuje zastosowanie algorytmów przetaczania produktów krwi, które uwzględniają wartości graniczne dla interwencji hemostatycznych, będąc świadomym ograniczeń dotyczących standardowych testów krzepnięcia i odpowiednią modyfikację postępowania poprzez wykorzystanie testów przyłóżkowych i innych. Jeżeli znane są potencjalne czynniki ryzyka krwawienia oraz istnieje plan leczenia, można podjąć konieczne działanie, gdy wymaga tego sytuacja. Z powodu wzrastającej liczby publikacji w tej dziedzinie, aktualizacja prezentowanych wytycznych była planowana co 2 lata.

Ten dokument nie tylko zawiera szczegółowe zalecenia, sugestie oraz stwierdzenia pochodzące z oryginalnych wytycznych opublikowanych w 2013 roku [2], ale również

prezentuje nowe zalecenia, zawiera korektę leksykalną oraz zmiany dotyczące siły niektórych oryginalnych zaleceń. W tej aktualizacji zawarto dodatkowe pytania kliniczne.

### 3. METODYKA

#### 3.1. WYBÓR GRUPY ROBOCZEJ

Podczas rewizji wytycznych „Postępowanie w masywnym krwawieniu okołoperacyjnym: wytyczne Europejskiego Towarzystwa Anestezjologicznego” opublikowanych w 2013 roku [2], Komitet ds. Wytycznych ESA (Przewodniczący, EDR) ponownie nominował poprzednią Grupę Roboczą ESA pod przewodnictwem SAKL, w skład której weszli AA, PWO, CA oraz EDR. Komisja ds. Wytycznych ESA oraz Grupa Robocza określiły zakres rewizji wytycznych, co skłoniło grupę, aby zaproponować towarzystwom naukowym w tej dziedzinie wytypowanie ekspertów, którzy dołączyliby do Grupy Roboczej jako współautorzy (grupa doradcza). Pierwsze spotkanie rozszerzonego panelu odbyło się podczas Kongresu ESA (Euroanaesthesia) w Berlinie w maju 2015 roku.

#### 3.2. WYSZUKIWANIE DOWODÓW NAUKOWYCH

Podczas prac nad niniejszą aktualizacją przeszukano bazy Medline (Ovid), Embase (Embase.com), Cochrane Library (Wiley), BIOSIS (Web of Science), Science Citation Index Expanded (Web of Science), Conference Proceedings Citation Index — Science (Web of Science) oraz PubMed (publikacje nieznajdujące się w bazie Medline). Proces wyszukiwania dowodów naukowych przeprowadzono pomiędzy marcem i lipcem 2015 roku i zawężono do publikacji wydanych od 2011 lub 2012 roku (zależnie od tematu wyszukiwania). Nie wzięto pod uwagę wytycznych, opisów przypadków, artykułów poglądowych, listów do redakcji. Nie istniały żadne inne kryteria zawężające wyszukiwanie. Tak jak w przypadku oryginalnych wytycznych, przeprowadzono 12 osobnych wyszukiwań, używając zarówno słów kluczowych w tekście, jak i w nagłówkach publikacji: jedno wyszukiwanie dotyczące ogólnie tematu krwawienia okołoperacyjnego, jedno wyszukiwanie uwzględniające przeglądy systematyczne, jedno wyszukiwanie dotyczące każdego z tematów zawartych w niniejszych wytycznych. Wyszukano w sumie 18 334 pozycji. Dokładne strategie wyszukiwania oraz liczba odnalezionych publikacji dotyczących każdego z tematów znajdują się w Dodatku 1 (Dodatkowy Plik Cyfrowy: Nov2016.docx, <http://links.lww.com/EJA/A118>). Zarówno członkowie Grupy Roboczej, jak i rozszerzonego panelu przeanalizowali znalezione artykuły odnoszące się do ich dziedzin i ocenili je zgodnie z polityką ESA dotyczącą tworzenia wytycznych [1]. W ostateczności wytypowano 733 pozycje piśmiennictwa, które posłużyły dla uaktualnienia oryginalnych wytycznych.

#### 3.3. PRZYGOTOWANIE WYTYCZNYCH

Dla zaktualizowania wytycznych Grupa Robocza odniosła się do tych samych zasadniczych pytań klinicznych dotyczących postępowania w masywnym krwawieniu okołoperacyjnym, jakie wykorzystano przy konstruowaniu oryginalnych wytycznych. Te pytania posłużyły za podstawę dla przeanalizowania dowodów naukowych opublikowanych po 2012 roku, a kiedy siła nowych dowodów była wystarczająco duża — tworzenia nowych zaleceń lub modyfikacji istniejących. Obniżono jakość dowodów naukowych dla niektórych istniejących zaleceń — co wiązało się z błędami metodologicznymi, a nie z powodu pojawienia się sprzecznych danych. Wszystkie zalecenia, których jakość jakoś dowodów naukowych obniżono, są w dalszym ciągu obowiązujące i uznaje się, że odnoszą się do praktyki klinicznej.

Wytyczne dotyczące postępowania w niedokrwistości, optymalizacji hemostazy oraz strategii ograniczania zużycia produktów krwi czynią te wytyczne ESA pierwszymi wytycznymi europejskimi dotyczącymi postępowania mającego na celu redukcję utraty krwi chorego (PBM, *patient blood management*). Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zachęca wszystkie kraje członkowskie do wdrożenia programów PBM zawierających liczne, stosowane łącznie strategie, mające na celu zwiększenie lub zachowanie objętości własnej erytrocytów, a przez to zminimalizowanie odsetka przetoczeń takich produktów krwi jak KKCz, KKP, FFP [3]. Niedokrwistość wiąże się ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością oraz może wpływać na ordynowanie przez lekarzy produktów krwi [4]. To ostatecznie może samo w sobie prowadzić do zwiększonej chorobowości z powodu powikłań infekcyjnych, immunologicznych lub płucnych [5–8]. Wspomniane powikłania obserwuje się również po przetoczeniach KKP i/lub OSM [8].

Ogólne wytyczne dotyczące masywnego krwawienia okołoperacyjnego mają zastosowanie we wszystkich dziedzinach klinicznych. W związku z tym, w celu uniknięcia powtórzeń, część poświęcona ogólnym zasadom postępowania dotyczy wszystkich chorych, podczas gdy wytyczne dotyczące poszczególnych dziedzin klinicznych są szczegółowo omówione w osobnych rozdziałach. Wszystkie zalecenia dotyczące interwencji terapeutycznych dotyczą masywnie krwawiącego chorego — przy braku krwawienia nie zaleca się korygowania nieprawidłowych wyników parametrów krzepnięcia.

Ostateczna wersja prezentowanych wytycznych została poddana ocenie przez zewnętrznych recenzentów i opublikowana na witrynie internetowej ESA (4 tygodnie), wszyscy indywidualni oraz stowarzyszeni członkowie ESA byli zaproszeni do komentowania wytycznych. Ostateczny manuskrypt został zaaprobowany przez Komisję ds. Wy-



tycznych oraz przez kierownictwo ESA przed zgłoszeniem do publikacji.

Ogólnym celem niniejszych zaktualizowanych wytycznych jest zaznajomienie klinicystów z aktualnymi dowodami naukowymi w celu poprawy opieki nad chorymi z krwawieniem okołoperacyjnym. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych została oparta na zdefiniowanych wcześniej kryteriach, zastosowano również dodatkowe metody wyszukiwania, aby uczynić proces tak doskonałym, jak jest to możliwe. Autorzy ocenili wszystkie publikacje odnoszące się do ich dziedzin, a istniejące wytyczne z 2013 roku zostały zmodyfikowane pod względem doboru słów oraz jakości dowodów naukowych, gdy było to konieczne. Stworzono również nowe zalecenia dotyczące dodatkowych pytań klinicznych.

Prezentowane Wytyczne powstały na podstawie tego samego systemu oceny dowodów naukowych jak poprzednie — *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* [2] (tab. 1). Zgodnie z tym systemem zaleceniom i segestiom przypisano cyfrę (odnoszącą się do siły zaleceń) oraz literę (odnoszącą się do jakości wspierających danych naukowych). Stwierdzenia są oznaczone tylko literą wskazującą na jakość wspierających dowodów naukowych.

Istotne jest podkreślenie, że prezentowane Wytyczne mogą być wdrażane, modyfikowane lub niewdrażane, w zależności od wymagań poszczególnych instytucji lub krajów.

## 4. OCENA UKŁADU KRZEPNIĘCIA

### 4.1. OKOŁOPERACYJNA OCENA UKŁADU KRZEPNIĘCIA

Nowe dowody naukowe wspierają wcześniejsze zalecenia, co jest szczegółowo omówione poniżej w odpowiednich rozdziałach.

#### 4.1.1. KLASYCZNE LABORATORYJNE TESTY KRZEPNIĘCIA

##### 4.1.1.1. Stężenie fibrynogenu

Stężenie fibrynogenu często oznacza się metodą pośrednią Claussa [9]. W opublikowanym ostatnio artykule, ujawniono znaczne różnice między poszczególnymi metodami oceniającymi stężenie fibrynogenu tym sposobem [10]. Jednak zbliżone wartości krótko przed wyjściem z krążenia pozautrojowego i po nim w poszczególnych ośrodkach wskazują na to, że oznaczenia wykonywane w trakcie CPB, mogą wcześniej wskazywać na niedobór fibrynogenu po jego zakończeniu.

Stężenie fibrynogenu może się łączyć z pooperacyjną utratą krwi, a aktualny przegląd systematyczny wskazuje na istotną statystycznie, ale słabą/umiarkowaną korelację pomiędzy przedoperacyjnym i pooperacyjnym stężeniem fibrynogenu oraz pooperacyjną utratą krwi w kardiochirurgii [11].

#### 4.1.2. MONITOROWANIE UKŁADU KRZEPNIĘCIA PRZY UŻYCIU VHA

Do monitorowania układu krzepnięcia przy użyciu testów VHA wykorzystuje się krew pełną, a oznaczenia są wykonywane na szpitalnym oddziale ratunkowym (izbie przyjęć), sali operacyjnej lub w laboratorium centralnym. W opublikowanym ostatnio przeglądzie systematycznym stwierdzono, że monitorowanie układu krzepnięcia przy użyciu testów VHA zmniejsza koszty i jest bardziej skuteczne w porównaniu z klasycznymi testami laboratoryjnymi (SLTs, *standard laboratory tests*), zarówno u chorych poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, jak i po urazach [12].

##### 4.1.2.1. Stosowane powszechnie środki modyfikujące dla VHA

Monitorowanie układu krzepnięcia za pomocą testów VHA może być wykonane przy użyciu rekalkyfikowanej, cytrynianowej krwi bez dodatków (test natywnej tromboelastometrii [NATEM], bez aktywacji krzepnięcia lub dodatkowych środków modyfikujących, krzepnięcie indukowane drogą wewnątrzpochodną poprzez kontakt z powierzchnią komory testowej i igły). Częściej jednak, aby przyspieszyć krzepnięcie, dodawane są aktywatory, a środki modyfikujące mogą wskazać na przyczynę obserwowanej koagulopatii. Do najpowszechniejszych testów VHA służących do oceny jakości skrzepu należą aktywny fibrynogen (*functional fibrinogen*) oraz FIBTEM (ocena tromboelastometryczna fibrynogenu). Testy te oceniają jakość skrzepu fibrynowego, a niskie wartości aktywnego fibrynogenu/parametrów jakości skrzepu w FIBTEM wskazują na niedobór fibrynogenu. W swoim badaniu Erdoes i wsp. [13] sformuowali wniosek, że parametr FIBTEM A10 (amplituda skrzepu w 10 min) wynoszący 10 mm lub mniej, a oznaczony przed wyjściem z CPB może stanowić wczesny sygnał ostrzegawczy stężenia fibrynogenu po krążeniu pozautrojowym w zakresie wskazującym na konieczność suplementacji (1,5–2,0 g l<sup>-1</sup>) w przypadku krwawienia spowodowanego koagulopatią po krążeniu pozaustrojowym.

Istnieją dane, że EXTEM (tromboelastometryczna ocena drogi zewnątrzpochodnej), INTEM (tromboelastometryczna ocena drogi wewnątrzpochodnej) oraz APTEM (tromboelastometria przy użyciu aprotyny) są związane ze stężeniem fibrynogenu i liczbą płytek krwi: czas krzepnięcia (CT, *coagulation time*) w teście INTEM korelował znamienne statystycznie z aPTT, FIBTEM korelował znamienne statystycznie ze stężeniem fibrynogenu, podczas gdy stężenie czynnika VIII (FVIII) korelowało istotnie statystycznie ze wszystkimi parametrami ROTEM (rotacyjna tromboelastometria) z wyjątkiem EXTEM CT, INTEM CT, FIBTEM CT, czasem tworzenia skrzepu (CFT, *clot formation time*) w APTEM oraz maksymalną sprężystością skrzepu (MCF, *maximum clot firmness*) [14]. Inne publikacje podają jednak w wątpliwość korelację pomiędzy testami VHA (TEG [tromboelastografia])

i ROTEM) oraz klasycznymi testami laboratoryjnymi, takimi jak PT i aPTT w okresie okołoperacyjnym i jako parametry oceniające hemostazę w ogóle [15–17].

#### 4.1.3. STRATEGIE MOŻLIWE DO ZASTOSOWANIA W PRZEDOPERACYJNEJ OCENIE UKŁADU KRZEPNIĘCIA

##### 4.1.3.1. Usystematyzowany wywiad dotyczący krwawień oraz ocena kliniczna

Przed zabiegami chirurgicznymi lub procedurami inwazyjnymi zaleca się zebranie usystematyzowanego wywiadu lub zastosowanie wystandaryzowanego kwestionariusza, które uwzględniają epizody krwawienia u chorego i członków rodziny oraz szczegółowe informacje dotyczące przyjmowanych leków. **1C**

Przed zabiegami planowymi zaleca się stosowanie wystandaryzowanych kwestionariuszy dotyczących krwawienia oraz przyjmowanych leków zamiast oznaczanych rutynowo klasycznych, przesiewowych testów krzepnięcia, takich jak aPTT, INR i liczba płytek krwi. **1C**

Usystematyzowane wywiady chorobowe stanowią podstawowe narzędzie w przedoperacyjnej ocenie ryzyka krwawienia, a w badaniu przedmiotowym powinno się skupić na oznakach krwawienia lub chorób, które mogą wywoływać zaburzenia hemostazy. Choroby towarzyszące, między innymi upośledzenie funkcji nerek, stanowią niezależne czynniki ryzyka krwawienia oraz przetoczeń. Opublikowany ostatnio przegląd systematyczny wykazał na przykład, że przewlekła choroba nerek jest związana z krwawieniem okołoperacyjnym, ale nie z wymagającym reoperacji [18]. Wśród pacjentów kardiochirurgicznych zależnymi od chorego czynnikami ryzyka nadmiernego krwawienia po zabiegu operacyjnym były: płeć męska, wysokie stężenie hemoglobiny przed zabiegiem, niższy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), cukrzyca typu 2, upośledzona funkcja lewej komory, mniejsza ilość trombiny generowanej przed krążeniem pozaustrojowym, mniejsza liczba płytek krwi przed zabiegiem, zmniejszona agregacja płytek krwi przed zabiegiem, stopień zahamowania funkcji płytek krwi powyżej 20%, przedoperacyjna trombocytopenia, niższe przedoperacyjne stężenie fibrynogenu [19].

##### 4.1.3.2. Przedoperacyjne oznaczanie SLT

Przedoperacyjne oznaczanie SLT nie jest zalecane przez aktualne wytyczne ESA. Ponadto, u chorych bez dodatniego wywiadu chorobowego lub zaburzeń krzepnięcia, SLT nie są zasadniczo zalecane [20]. W neurochirurgii przedoperacyjne (zabiegi planowe) oznaczanie PT ma ograniczoną wartość, jeśli wywiad nie wskazuje na zwiększone ryzyko krwawienia [21].

Opublikowana ostatnio metaanaliza wskazuje na istotną statystycznie, ale słabą/umiarkowaną zależność

między stężeniem fibrynogenu przed i po zabiegu a pooperacyjną utratą krwi w kardiochirurgii [11]. Przedoperacyjne oznaczanie stężenia fibrynogenu może być pomocne w identyfikowaniu chorych zagrożonych krwawieniem pooperacyjnym.

Ostatnie dowody naukowe wskazują, że pacjenci ze schyłkową chorobą wątroby oraz podwyższoną wartością INR mogą być bezpiecznie poddawani inwazyjnym procedurom kardiologicznym, ponieważ podwyższona wartość INR nie wskazuje na zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych związanych z tymi zabiegami [22]. Jednak w pediatrycznych zabiegach przeszczepienia wątroby od żywych dawców podwyższona wartość INR przed zabiegiem stanowiła jedyny czynnik ryzyka masywnej transfuzji krwi [23]. U dorosłych biorców w zabiegach OLT, wyższa wartość INR przed zabiegiem była również związana z większą podażą krwi (zarówno autologicznej jak i odzyskiwanej z pola operacyjnego). Każdy wzrost wartości INR o jedną jednostkę skutkowało 36-procentowym wzrostem liczby potrzebnych jednostek KKCz [24]. Obecnie jest jednak niewiele dowodów naukowych wspierających dodatkowo, rutynowe stosowanie testów przyłożkowych INR przed zabiegiem, w celu przewidywania skłonności do krwawienia. Nie można było na przykład podczas różnych etapów resuscytacji zidentyfikować lub wykluczyć chorych z ostrą koagulopatią związaną z urazem wśród pacjentów urazowych za pomocą testów przyłożkowych INR [25].

##### 4.1.3.3. Przedoperacyjne monitorowanie krzepnięcia przy użyciu VHA

Testy VHA mają zastosowanie w szybkiej diagnostyce przyczyn krwawienia oraz największe znaczenie w okresie śródoperacyjnym. Nie wydaje się, aby rutynowe przedoperacyjne monitorowanie krzepnięcia przy użyciu testów VHA było korzystne z finansowego punktu widzenia, ale może być uzasadnione w połączeniu z klasycznymi testami laboratoryjnymi u chorych obciążonych skazami krwotocznymi, takimi jak VWD, niedobór czynnika XIII (FXIII), hemofilia A z dysfibrinogenem lub u chorych przyjmujących antykoagulanty przed zabiegiem [26, 27].

#### 4.1.4. TESTY KRZEPNIĘCIA MOGĄCE MIEĆ ZASTOSOWANIE W PROWADZENIU ŚRÓDOPERACYJNEJ TERAPII HEMOSTATYCZNEJ

##### 4.1.4.1. Śródoperacyjne oznaczanie SLT

Aby laboratoryjne oznaczenie fibrynogenu było przydatne w kardiochirurgii, należałoby je wykonać przed wyjściem z CPB.

Takie oznaczenie stężenia fibrynogenu jest niemożliwe, gdyż test Claussa jest czuły na obecność heparyny. W swoim badaniu Solomon i wsp. [10] wykazali jednak brak istotnych statystycznie różnic w stężeniu fibrynogenu oznaczanym

przed i po wyjściu z CPB, dla większości ośrodków i w odniesieniu do większości stosowanych metod. Zbieżność oznaczeń fibrynogenu krótko przed i po wyjściu z CPB sugeruje, że oznaczenia wykonane w trakcie CPB mogą wskazywać na deficyt fibrynogenu we wczesnym okresie po CPB, a tym samym być przydatne w prowadzeniu leczenia hemostatycznego. U dzieci poddawanych operacjom niekardiologicznym, SLT koreluje słabo z oznaczanym śródoperacyjnie aktywowanym czasem krzepnięcia (ACT, *activated coagulation time*) [28].

#### 4.1.4.2. Śródoperacyjne monitorowanie krzepnięcia przy użyciu VHA

Ostatnio przeprowadzona ocena technologii medycznych przytacza wyniki metaanalizy wskazującej, że monitorowanie okołoperacyjne za pomocą testów VHA wiąże się ze zmniejszonym odsetkiem przetoczeń KKCz, KKP i FFP w porównaniu z monitorowaniem za pomocą SLT [12]. W przypadku monitorowania krzepnięcia przy użyciu testów VHA, należy ostrożnie rozważyć wartości graniczne dla przetoczeń [29].

##### 4.1.4.2.1. Śródoperacyjne monitorowanie krzepnięcia przy użyciu testów VHA w urazach

U dzieci z urazem czaszkowo-mózgowym upośledzone krzepnięcie, oceniane za pomocą TEG, wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, a nadmierne krzepnięcie — ze zwiększonym przeżyciem [30]. Moment pobrania próbki krwi oraz ocena układu krzepnięcia w okresie przedszpitalnym była analizowana w badaniu prospektywnym obejmującym 50 chorych po urazach — ocena układu krzepnięcia w okresie przedszpitalnym nie dostarczyła żadnych dodatkowych informacji [31]. Wynik małego badania kontrolnego z randomizacją (RCT, *randomised control trial*) u 30 chorych poddawanych chirurgicznemu opracowaniu oparzeń w trzecim dniu po urazie, wykazał zmniejszone zapotrzebowanie na allogeniczną krew, gdy stosowano algorytm oparty na tromboelastometrii [32]. Ostatni przegląd systematyczny Cochrane analizujący trafność diagnostyczną TEG oraz ROTEM u chorych z klinicznym podejrzeniem koagulopatii wywołanej urazem, wykazał brak dowodów naukowych na trafność TEG i bardzo mało dowodów naukowych dotyczących trafności ROTEM — wynikało to z małej liczby włączonych badań oraz wątpliwości dotyczących możliwości popełnienia błędów systematycznych [33]. Wyniki te potwierdzono w innych badaniach [34, 35].

##### 4.1.4.2.2. Śródoperacyjne monitorowanie krzepnięcia przy użyciu testów VHA w kardiologii

Wartość monitorowania krzepnięcia przy użyciu VHA do prowadzenia terapii hemostatycznej po CPB została potwierdzona w kilku badaniach typu RCT [36–46]. Więk-

szą opublikowanych badań z randomizacją, analizujących prowadzenie terapii hemostatycznej przy użyciu VHA w kardiologii, a kilka przeglądów wykazało zmniejszone zapotrzebowanie na krew allogeniczną [12, 47, 48]. Opublikowano 11 badań z randomizacją analizujących różne algorytmy i trigery, różne urządzenia, odmienne podgrupy chorych kardiologicznych [47]. Szczególną uwagę zwrócono na badanie Webera i wsp. [45], które zakończono przedwcześnie po tym, jak doraźna analiza wykazała istotnie zwiększone przeżycie gdy stosowano leczenie prowadzone na podstawie testów VHA. W badaniu oceniano zastosowanie algorytmów opartych na testach VHA u chorych z koagulopatią lub masywnym krwawieniem pooperacyjnym. Metaanaliza danych zbiorczych dotyczących 1089 chorych sugeruje korzyść wynikającą z mniejszego zapotrzebowania na przetoczenia, nawet pomimo częściowego braku danych dotyczących śmiertelności [12]. Większość badań jest jednak obciążona dużym ryzykiem błędów systematycznych [47, 48]. Ostatecznie, w zabiegach kardiologicznych z zastosowaniem CPB korzystne może być łączne zastosowanie testów VHA oraz oceniających funkcje płytek krwi [37, 45, 46, 49].

#### 4.1.5. POOPERACYJNA OCENA UKŁADU KRZEPNIĘCIA

Do możliwych komplikacji po zabiegach operacyjnych należą z jednej strony powikłania zakrzepowo-zatorowe, z drugiej zaś nawracające lub nadmierne krwawienie. Pooperacyjne monitorowanie krzepnięcia na oddziale intensywnej terapii (OIT) może dostarczyć informacji wskazujących na właściwe interwencje hemostatyczne lub konieczności dalszych procedur.

Obecnie nie jest pewne, czy istnieje zależność przyczynowo-skutkowa pomiędzy niskim pooperacyjnym stężeniem fibrynogenu a krwawieniem pooperacyjnym [50]. Wydaje się, że u dzieci poddawanych zabiegom kardiologicznym stężenie fibrynogenu po CPB wpływa na ilość traconej krwi — ze stężeniem fibrynogenu wynoszącym przynajmniej  $1,5 \text{ g l}^{-1}$  lub wartością MCF 3 mm dokładnie przewidującymi nadmierną utratę krwi [51]. Zastosowanie testów VHA do przewidywania objętości utraconej pooperacyjnie krwi nie jest przekonujące [52, 53]. Niedobory czynników krzepnięcia to jednak nie jedyne przyczyny krwawienia pooperacyjnego i próby przewidywania krwawienia często udaremniane przez chirurgiczne przyczyny krwawienia. Możliwość szybkiego wykluczenia zaburzeń krzepnięcia jako przyczyny krwawienia u chorego po zabiegu ma wielką wartość, ponieważ wskazuje na chirurgiczną przyczynę krwawienia i przyspiesza decyzję o reoperacji. W 2 badaniach typu RCT, obejmujących w sumie 192 chorych, analizowano zastosowanie testów VHA w leczeniu nadmiernego krwawienia pooperacyjnego lub koagulopatii u chorych kardiologicznych [42, 45]. Wyniki obydwu badań sugerują zmniejszone zapotrzebowanie na alloge-

niczną krew, a wynik badania Webera i wsp. [45] wykazał również zmniejszoną śmiertelność. W sześciu innych RCT analizujących śródoperacyjne leczenie hemostatyczne oparte na testach VHA, zastosowano również algorytmy leczenia obejmujące okres pooperacyjny od 2 godz. po zabiegu do całego okresu pobytu na OIT [32, 36, 37, 39, 40, 46].

#### 4.1.6. MOŻLIWOŚĆ POPRAWY WYNIKÓW LECZENIA POPRZEZ ZASTOSOWANIE ALGORYTMÓW OKOŁOOPERACYJNEGO POSTĘPOWANIA HEMOSTATYCZNEGO OBEJMUJĄCYCH MONITOROWANIE KRZEPNIĘCIA

W przypadku krwawienia okołoperacyjnego zaleca się stosowanie algorytmów zawierających trigery oraz wartości docelowe oparte na testach VHA, dzięki czemu można stosować indywidualne interwencje hemostatyczne. **1C**  
Jeżeli testy VHA nie są dostępne, zaleca się stosowanie algorytmów zawierających trigery oparte na konwencjonalnych testach krzepnięcia. **1C**

Długi okres oczekiwania na wyniki może uniemożliwić zastosowanie niektórych testów w sytuacjach pilnych. Jednak zastosowanie testów VHA wydaje się racjonalne, jeżeli alternatywą jest leczenie zaburzeń krzepnięcia jedynie na podstawie oceny klinicznej. W ostatnio opublikowanej analizie zastosowanie testów VHA było skuteczne w zmniejszaniu zapotrzebowania na KKCz, KKP oraz OSM [12]. Testy VHA obniżały koszty i były bardziej skuteczne niż SLT u chorych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym oraz po urazach.

Antytrombina III (AT III), silny antykoagulant posiadający właściwości przeciwzapalne, nieodwracalnie hamuje proteazy serynowe (np. aktywowany czynnik X i trombinę). Często sugerowane było zwiększanie stężenia antytrombiny do wartości ponadnormatywnych, ponieważ aktywność molekuł prozapalnych i prozakrzepowych jest zwiększona u krytycznie chorych [54]. W ostatnim przeglądzie systematycznym Cochrane, bazując na dostępnych danych naukowych, wpływ uzupełniania niedoboru antytrombiny III u krytycznie chorych jest jednak wątpliwy, a chorzy otrzymujący AT III w celu uzyskania wartości ponadnormatywnych byli obciążeni większym ryzykiem krwawienia [55].

Mimo to można rozważyć suplementację AT III w kardiochirurgii w celu uniknięcia przetaczania FFP, chociaż należy rozważyć wysoki koszt, a także ryzyko heparynowego efektu „z odbicia” (*heparin rebound*) we wczesnym okresie pooperacyjnym [56].

U dzieci poddawanych przeszczepieniu wątroby, stężenie AT III po zabiegu często zmniejsza się, ale w dalszym ciągu postępowanie w tej sytuacji nie jest jasne [58].

## 4.2. OCENA FUNKCJI PŁYTEK KRWI

Ocena funkcji płytek krwi jest ważna w kontekście leczenia okołoperacyjnych zaburzeń krzepnięcia. Istnieje kilka

metod oceny funkcji płytek krwi, każda ma swoje ograniczenia. Liczba istniejących urządzeń i ich walidacja kliniczna ciągle się zmieniają, podobnie ich przydatność w różnych sytuacjach klinicznych.

Przedoperacyjne badanie funkcji płytek krwi można rozważyć tylko jako uzupełnienie dodatniego wywiadu chorobowego. **2B**

Przedoperacyjne badanie funkcji płytek krwi można rozważyć w celu wykrycia upośledzonej funkcji płytek krwi spowodowanej schorzeniami internistycznymi lub lekami przeciwplatekowymi. **2B**

Na czas krzepnięcia wpływa wiele zmiennych i nie jest on przydatny w określaniu ryzyka krwawienia. **C**

#### 4.2.1. TESTY FUNKCJONALNE PŁYTEK KRWI MOŻLIWE DO UŻYCIA PRZED ZABIEGIEM DO WYKRYWANIA ZABURZEŃ HEMOSTAZY PIERWOTNEJ

U chorych z trombocytopenią, testy takie jak wskaźniki płytkowe, Multiplate, Cone, Plate(let) Analyser (CPA, Impact-R), metody wiskoelastyczne, PFA-100 (Platelet function analyser-100) są szybkie i łatwe do wykonania [58]. Chociaż test PFA-100 nie jest czuły na defekty wydzielnicze płytek krwi, podczas gdy inne testy wydają się w tej sytuacji wiarygodne, niewiele wiadomo na ten temat w grupie chorych z trombocytopenią. Aktualne dane naukowe wskazują, że marker aktywacji P-selektyny (cytometria przepływowa) oraz powierzchniowe pokrywanie (Cone and Plate(let) analyser) mogą przewidywać krwawienie u wybranych chorych z trombocytopenią.

#### 4.2.2. PRZEDOPERACYJNA OCENA FUNKCJI PŁYTEK KRWI W RÓŻNYCH DZIEDZINACH CHIRURGICZNYCH

##### 4.2.2.1. Urazy

Wydaje się, że w urazach czaszkowo-mózgowych z towarzyszącą koagulopatią, multimodalne monitorowanie funkcji płytek krwi może identyfikować chorych obciążonych większym ryzykiem krwawienia i razem z TEG/ROTEM może być użyteczne w prowadzeniu leczenia hemostatycznego [26, 59].

##### 4.2.2.2. Kardiochirurgia

Przedoperacyjna ocena funkcji płytek krwi może dokładniej przewidywać krwawienie po zabiegach typu CABG [60]. Zaburzona funkcja płytek krwi podczas ogrzewania chorego i po podaniu protaminy jest niezależnym czynnikiem ryzyka krwawienia w kardiochirurgii [61].

W aktualnym, dużym badaniu obserwacyjnym obejmującym dorosłych chorych kardiochirurgicznych, analizującym wartość predykcyjną agregometrii impedancyjnej (Multiplate), testu difosforanu adenyzy (ADP, *adenosine triphosphoran*) oraz testu TRAP (*total reactive antioxidant*)

*potential*) (peptyd aktywujący receptor trombinowy) wykazano, że przewidywały one konieczność transfuzji w okresie okołoperacyjnym [62].

Aktualny przegląd systematyczny dotyczący roli przyłóżkowych testów funkcjonalnych płytek krwi w przewidywaniu krwawienia pooperacyjnego wykazał, że wprowadzenie tych testów do algorytmów postępowania było związane ze zmniejszoną utratą krwi oraz zapotrzebowaniem na produkty krwi w kardiochirurgii [63]. Wniosek ten został jednak podany w wątpliwość przez innych autorów ze względu na brak wysokiej jakości badań [64]. W aktualnych europejskich wytycznych dotyczących roli monitorowania funkcji płytek krwi u chorych poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym, autorzy zalecają stosowanie jako testów przyłóżkowych testów VerifyNow i Multiplate, aby zapobiec błędom metodologicznym oraz aby móc porównywać wyniki [65]. Mimo to autorzy zalecają, aby wyniki testów funkcjonalnych płytek krwi interpretować w indywidualnym kontekście klinicznym i angiograficznym, ponieważ reaktywność płytek nie powinna być jedynym kryterium, na jakim opierane są decyzje kliniczne.

W badaniu obserwacyjnym u chorych poddawanych zabiegom typu OPCAB (*off-pump coronary artery bypass grafting*) porównywano przedoperacyjne monitorowanie funkcji płytek krwi za pomocą VerifyNow, TEG, AggreGlide, Plateletworks, *vasodilator-stimulated phosphoprotein* (VASP) *phosphorylation* oraz agregometrię optyczną (LTA, *light transmission aggregometry*) [66]. Autorzy zaobserwowali niewielką korelację pomiędzy testami funkcjonalnymi płytek krwi oraz niewielką korelację pomiędzy wynikami tych testów a krwawieniem okołoperacyjnym.

#### 4.2.2.3. Zabiegi neuroradiologii interwencyjnej

Pomimo coraz powszechniejszego stosowania testów przyłóżkowych oceniających funkcję płytek krwi, w aktualnych wytycznych autorzy stwierdzają, że większość dowodów naukowych jest ekstrapolowanych z innych dziedzin i nie ma wystarczających danych, aby zalecać rutynowe monitorowanie funkcji płytek krwi przed zabiegami neuroradiologii interwencyjnej [67].

#### 4.2.3. BADANIA GENETYCZNE U CHORYCH Z PODEJRZENIEM FUNKCJONALNEJ SKAZY PŁYTKOWEJ

Wrodzone funkcjonalne skazy płytkowe (PFD, *platelet function disorders*) mogą przebiegać z normalną lub zmniejszoną liczbą płytek krwi. Stanowią istotny odsetek zaburzeń krzepnięcia, a identyfikacja podłoża genetycznego pozostaje trudna [68, 69]. Większość chorych z tymi zaburzeniami ma prawidłową liczbę płytek i łagodne objawy krwotoczne, jednak są oni zagrożeni krwawieniem w przypadku urazu, zabiegu operacyjnego lub porodu [70]. U tych chorych większość mutacji jest heterozygotyczna i ich izolowane wystę-

powanie najczęściej nie prowadzi do istotnego krwawienia. Ze względu na genetyczną złożoność PFD, wytypowano geny, które mogą być poddane szczegółowej analizie [71].

## 5. POSTĘPOWANIE W NIEDOKRWISTOŚCI

### 5.1. PRZEDOPERACYJNE WYRÓWNYWANIE NIEDOKRWISTOŚCI

#### 5.1.1. WSTĘP

Okołoperacyjna niedokrwistość zwiększa ryzyko wielu powikłań, takich jak na przykład ostre uszkodzenie nerek [72]. Wykazano, że przedoperacyjna niedokrwistość jest predyktorem okołoperacyjnego przetoczenia allogenicznych produktów krwi, takich jak KKCz, które wiąże się z działaniami niepożądanymi i zwiększoną śmiertelnością [73]. W dużym badaniu określono częstość występowania niedokrwistości na poziomie 31,1% u kobiet i 26,5% u mężczyzn [74]. Niedokrwistość często występuje u chorych poddawanych operacjom ortopedycznym, takim jak alopastyka stawu kolanowego, rzadziej występuje u chorych poddawanych innym zabiegom ortopedycznym, na przykład zaopatrzeniu złamania kości udowej [75].

#### 5.1.2. PRZEDOPERACYJNA OCENA NIEDOKRWISTOŚCI

Przedoperacyjna niedokrwistość u dorosłych i dzieci jest silnym czynnikiem predykcyjnym okołoperacyjnego przetoczenia krwi w wielu jednostkach chorobowych oraz typach zabiegów operacyjnych i może się wiązać ze zdarzeniami niepożądanymi. **B**

Zaleca się, aby chorzy obarczeni ryzykiem krwawienia byli badani pod kątem niedokrwistości na 3–8 tygodni przed operacją. **1C** Jeżeli występuje niedokrwistość, zaleca się poszukiwanie jej przyczyny (niedobór żelaza, niewydolność nerek lub zapalenie). **1C**

Niedokrwistość wiąże się z przedłużonym czasem krwawienia, a prawdopodobną przyczyną jest efekt reologiczny krwinek czerwonych na przesunięcie płytek krwi na obwód naczynia, co ostatecznie wpływa na interakcję płytek krwi ze śródbłonkiem i tym samym na pierwotną hemostazę. Stopień niedokrwistości i wpływ niskiego Hct na wyniki testów VHA pozostaje niejasny, ale może wynikać z braku możliwości zastosowania testów VHA do oceny hemostazy wpływu śródbłonka [76, 77].

W ostatnio opublikowanym badaniu retrospektywnym obejmującym 1928 dzieci po urazach wykazano, że niskie wyjściowe wartości hematokrytu istotnie statystycznie korelowały z tradycyjnymi objawami wstrząsu i były silnym niezależnym predyktorem przetoczenia krwi, lepszym w stosunku do innych objawów klinicznych [78]. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym wykazano, że objętość krwinek czerwonych jest predyktorem okołoperacyjnego przetoczenia krwi u chorych poddawanych alloplastyce dużych stawów [79]. Podobnie, wśród 843 pacjentek pod-

dawanych dużym zabiegom ginekologicznym, analiza retrospektywna wykazała, że przedoperacyjna niedokrwistość była powszechna i wiązała się ze zwiększonym odsetkiem przetoczeń KKCz [80]. W kardiochirurgii, retrospektywna analiza obejmująca 943 chorych wykazała, że niedokrwistość jest częsta przed zabiegiem i wiąże się z istotnie wyższym odsetkiem przetoczeń [82].

Wdrożenie programu PBM, który obejmował ocenę chorego 4 tygodnie przed zabiegiem, okazało się skuteczne w ograniczaniu przedoperacyjnej niedokrwistości i zmniejszaniu odsetka przetoczeń, w porównaniu z okresem przed wdrożeniem programu [82]. Inne grupy stosowały z sukcesem programy PBM uwzględniające ocenę na 3 tygodnie przed zabiegiem [83–85].

Ocena chorych na 3–8 tygodni przed planową operacją zapewnia wystarczająco dużo czasu, aby wdrożyć leczenie i uzyskać określony efekt terapeutyczny. Zalecenie to jest również zgodne z aktualnym konsensem [86] i zaleceniami praktycznymi [87].

Dokładne postępowanie diagnostyczne w niedokrwistości wymaga również zidentyfikowania jej przyczyny [86].

### 5.1.3. LECZENIE PRZEDOPERACYJNE

Zaleca się leczenie niedoboru żelaza za pomocą preparatów żelaza. **1B**

Zaleca się preferencyjnie stosowanie dożylnych preparatów żelaza w stosunku do preparatów doustnych. **1C**

Większość (ale nie wszystkie) wyników badań pokazuje, że przedoperacyjna doustna suplementacja żelaza jest skuteczna w zwiększaniu stężenia hemoglobiny i zmniejszaniu odsetka okołoperacyjnej transfuzji. Dwie aktualne publikacje, konsensus [86] i zalecenia praktyczne [87] rekomendują wyrównanie niedoboru żelaza przed zabiegami ortopedycznymi.

Suplementacja żelaza za pomocą preparatów doustnych może być odpowiednia dla większości chorych, a ewentualne działania niepożądane są niewielkie [88].

W badaniu prospektywnym pacjentki ze schorzeniami ginekologicznymi i niedokrwistością były leczone przed zabiegiem kompleksem żelazo–sacharoza i stężenie hemoglobiny wzrosło średnio o 5,15 g dl<sup>-1</sup> (p < 0,001) w ciągu kuracji 30-dniowej [89].

Również w innym badaniu prospektywnym obejmującym 20 chorych na raka jelita grubego, pojedyncza dawka dożylnego karboksymaltozy żelazawej podana przed zabiegiem powodowała zwiększenie stężenia hemoglobiny o 1,8 g dl<sup>-1</sup> (p < 0,001) [90].

W jednym z przeglądów systematycznych wyciągnięto wniosek, że chorzy z niedokrwistością z niedoboru żelaza przed zabiegiem mogą szybciej i w większym stopniu odbudowywać zasoby hemoglobiny przez przedoperacyjną

podaż dożylnych preparatów żelaza w porównaniu z preparatami doustnymi [91].

Jeżeli wykluczono lub zastosowano leczenie przyczynowe znanych postaci niedokrwistości, można rozważyć zastosowanie środków stymulujących wytwarzanie erytropoetyny. **2B**

Jedna z metaanaliz oceniła skuteczność środków stymulujących wytwarzanie erytropoetyny u chorych poddawanych alloplastyce stawu kolanowego (TKA, *total knee arthroplasty*) lub biodrowego. Przedoperacyjne zastosowanie środków stymulujących wytwarzanie erytropoetyny zmniejszyło odsetek autologicznych przetoczeń krwi, z ryzykiem względnym równym 0,48 (p < 0,0001), a średnie stężenia hemoglobiny były o 0,71 g dl<sup>-1</sup> większe niż w grupie kontrolnej (p < 0,00001) [92]. Przegląd systematyczny również wykazał, że krótkoterminowa terapia za pomocą erytropoetyny może istotnie zmniejszać odsetek przetoczeń [91].

W dwóch badaniach u chorych poddawanych alloplastyce stawu biodrowego z przedoperacyjnym stężeniem hemoglobiny 10 do 13 g dl<sup>-1</sup> wykazano istotny wpływ erytropoetyny na odsetek przetoczeń [93, 94].

Na podstawie dostępnych danych środki stymulujące wytwarzanie erytropoetyny są zalecane u chorych ortopedycznych z niedokrwistością, u których brakuje niedoborów pokarmowych lub zostały one wyrównane [86]

W symulacji obejmującej 50 000 chorych, pochodzących z badań kontrolowanych, wykazano, że przedoperacyjna podaż erytropoetyny jest korzystniejsza z finansowego punktu widzenia niż autologiczna donacja krwi lub przetoczenie krwi allogenicznego [95].

W sytuacji, gdy dokonano autologicznej donacji krwi, można rozważyć leczenie za pomocą preparatów żelaza i/lub środków stymulujących wytwarzanie erytropoetyny w celu uniknięcia niedokrwistości przedoperacyjnej oraz zwiększonego ogólnego odsetka przetoczeń. **2C**

#### 5.1.3.1. Inne metody leczenia

U chorych z niedokrwistością przed zabiegiem zaleca się łączne stosowanie dożylnych preparatów żelaza i erytropoetyny oraz restrykcyjne podejście do przetoczeń produktów krwi. **1C**

U chorych nieonkologicznych z niedokrwistością przed rozległym zabiegiem planowym zaleca się odroczenie zabiegu do czasu wyrównania niedokrwistości. **1C**

W badaniu prospektywnym chorych poddawanych alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego leczono według algorytmu zmniejszającego zużycie krwi przy użyciu doustnych lub dożylnych preparatów żelaza i erytropoetyny,

jeśli stężenie hemoglobiny przed zabiegiem było niższe niż 12 g dl<sup>-1</sup> (kobiety) lub 13 g dl<sup>-1</sup> (mężczyźni) [96]. W porównaniu z retrospektywną grupą kontrolną, istotnie mniejsza liczba chorych otrzymała krew allogeniczną, zarówno w odniesieniu do alloplastyki stawu biodrowego, jak i kolanowego (odpowiednio  $p < 0,001$  i  $p = 0,001$ ). Czas hospitalizacji i częstość ponowych przyjęć były również istotnie mniejsze dla obu rodzajów zabiegów.

W badaniu retrospektywnym dotyczącym świadków Jehowy poddawanych alloplastyce stawu biodrowego analizowano strategię okołoperacyjnego zmniejszania zużycia krwi [84]. Chorzy z przedoperacyjnym stężeniem hemoglobiny poniżej 12 g dl<sup>-1</sup> byli leczeni erytropoetyną oraz doustnymi preparatami żelaza i kwasu foliowego przez 3 tygodnie przed zabiegiem. Nikt z 53 chorych nie otrzymał krwi allogenicznej i nie odnotowano zgonu. Również wynik retrospektywnego badania u chorych poddawanych kardiochirurgicznym zabiegom zastawkowym wykazał, że erytropoetyna i dożylna preparaty żelaza podawane przez 4 tygodnie przed zabiegiem znacząco zmniejszały odsetek przetoczeń KKCz ( $p = 0,01$ ) i były związane ze zmniejszoną chorobowością okołoperacyjną i śmiertelnością wewnątrzszpitalną [97]. Aktualny konsensus również zaleca przedoperacyjną podaż erytropoetyny oraz preparatów żelaza u chorych z niedokrwistością, którzy najprawdopodobniej odmówią przetoczenia preparatów krwi (np. świadkowie Jehowy) lub którzy najprawdopodobniej będą mieli niedokrwistość po zabiegu [98].

Leahy i wsp. [99] opisali wprowadzenie programu oszczędzania krwi w szpitalu o trzecim stopniu referencyjności. Program oszczędzania krwi obejmował optymalizację erytopoezy, minimalizację utraty krwi i krwawienia oraz wyrównywanie niedokrwistości za pomocą dożylnych preparatów żelaza. Średnia liczba przetoczonych KKCz przypadających na jednego chorego zmniejszyła się o 26% od momentu wprowadzenia programu. W innym badaniu obejmującym chorych poddawanych operacjom stawu kolanowego, biodrowego lub kręgosłupa analizie retrospektywnej poddano program oszczędzania krwi obejmujący wyrównywanie przedoperacyjnej niedokrwistości, redukcję utraty krwi poprzez techniki chirurgiczne, anestezjologiczne i farmakologiczne oraz obniżenie wartości granicznej stężenia hemoglobiny do 8 g dl<sup>-1</sup> lub mniej [82]. Chorzy z niedokrwistością mieli podawane codziennie przez 4 tygodnie dożylną karboksymaltozę żelaza, erytropoetynę, witaminę B<sub>12</sub> i kwas foliowy. Od momentu wprowadzenia programu odsetek przetoczeń istotnie zmniejszył się w odniesieniu do tych trzech zabiegów operacyjnych, a występowanie niedokrwistości przed zabiegiem było istotnie rzadsze u chorych poddawanych operacjom stawu biodrowego i kolanowego. Również poprawa techniki chirurgicznej odgrywała istotną rolę w ograniczaniu śródoperacyjnej utraty krwi [82].

#### 5.1.4. NIEDOKRWISTOŚĆ POOPERACYJNA

U chorych z niedokrwistością po operacji można rozważyć zastosowanie dożylnych preparatów żelaza. **2C**

Dane z dwóch badań kontrolnych z randomizacją u chorych poddawanych całkowitej TKA [75] oraz alloplastyce stawu biodrowego [100] wykazały, że suplementacja żelaza istotnie zmniejszała odsetek przetoczeń w porównaniu z placebo. Wyniki obu badań wykazały, że zmniejszenie odsetka przetoczeń było bardziej zaznaczone u chorych z niedokrwistością w porównaniu z chorymi bez niedokrwistości [75, 100]. Dodatkowo, dożylna podaż kompleksu sacharozy z żelazem i karboksymaltozy żelazowej była obojętna z finansowego punktu widzenia [100].

W przeciwieństwie do tych wyników, w wielu badaniach kontrolnych z randomizacją i placebo wykazano, że suplementacja żelaza w celu leczenia niedokrwistości po zabiegu nie wpływała na odsetek przetoczeń w kardiochirurgii [101–104] ortopedii [103, 105–108] lub onkologicznej chirurgii jelita grubego [109].

Jest możliwe, że operacja zaburza metabolizm żelaza, co może tłumaczyć, dlaczego pooperacyjna suplementacja żelaza jest nieskuteczna [110].

Nie ma wystarczających dowodów na korzystne działanie dożylnych preparatów żelaza w leczeniu niedokrwistości po zabiegu. W badaniu kontrolnym z randomizacją dożylny preparat żelaza powodował normalizację stężenia hemoglobiny istotnie częściej niż preparat doustny [75]. W innym badaniu kontrolnym z randomizacją osoczowe stężenie ferrytyny w momencie wypisu ze szpitala było wyższe u chorych przyjmujących dożylna preparaty żelaza w porównaniu z chorymi przyjmującymi preparaty doustne [102].

## 6. OPTIMALIZACJA KRĄŻENIA

### 6.1. WSTĘP

Masywne krwawienie upośledza perfuzję narządów i tkanek (na skutek hipowolemii) oraz zmniejsza pojemność tlenową krwi (na skutek niedokrwistości). Ze względu na to, że prawidłowe stężenie hemoglobiny zapewnia dużą pojemność tlenową krwi, priorytetem jest uzupełnienie objętości wewnątrznaczyniowej płynami osoczozastępczymi, które nie zawierają erytrocytów. Przetoczenie masy erytrocytarnej jest konieczne tylko w przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny do poziomu nieadekwatnego do zapotrzebowania tkanek. Ten rozdział poświęcono racjonalnej płynoterapii i postępowaniu w niedokrwistości u chorych z masywnym krwotokiem.

### 6.2. MEDYCINA OPARTA NA DOWODACH NAUKOWYCH A PŁYNOTERAPIA OKOOPERACYJNA

Stworzenie wiarygodnych i ogólnie akceptowanych zasad płynoterapii okołoperacyjnej jest obecnie niemożliwe

ze względu na brak odpowiednio silnych badań kontrolnych i spójnej terminologii. Kilka metaanaliz uwzględniło badania oceniające wpływ płynoterapii na wyniki leczenia w okresie okołoperacyjnym [111–115], jednak niewiele z nich kwalifikuje się, aby można było na ich podstawie formułować zalecenie. Lepszej jakości i bardziej aktualne badania dotyczą chorych chirurgii brzusznej [116, 117], gdzie zapotrzebowanie na płyny różni się istotnie w stosunku do innych procedur chirurgicznych. Grupy dużego ryzyka często są wyłączone z badań, chociaż reprezentują typową populację chorych [113]. Wpływu okołoperacyjnej płynoterapii na wyniki leczenia nie można analizować oddzielnie w stosunku do innych interwencji [118] i tylko w kilku badaniach klinicznych odniesiono się do pozostałych elementów leczenia. Aby mieć wpływ na wyniki leczenia, płynoterapia okołoperacyjna musi być składową ogólną koncepcji terapeutycznej.

### 6.3. OPTIMALIZACJA MAKROKRĄŻENIA

#### 6.3.1. OPTIMALIZACJA OBCIĄŻENIA WSTĘPNEGO

Podczas zabiegu operacyjnego zaleca się agresywną i wczesną stabilizację obciążenia wstępnego serca, ponieważ działanie to wydaje się korzystne dla chorego. **1B**

W przypadku trudnego do zahamowania krwotoku można rozważyć niższe wartości graniczne dla obciążenia wstępnego serca i/lub warunkową hipotensję. **2C**

Hipowolemia zmniejsza rzut serca i zaopatrzenie tkanek w tlen. Zarówno stopień jak i czas trwania hipoperfuzji tkankowej wpływają na ciężkość uszkodzenia komórkowego i powinny być ograniczone do minimum poprzez szybkie uzupełnienie wolemii. Ostatnio opublikowane metaanalizy [111, 112, 114, 115] wykazały, że terapia ukierowana na cel w postaci utrzymania perfuzji tkankowej poprzez monitorowanie hemodynamiczne oparte na pomiarze przepływu i odpowiedniej interwencji terapeutycznej zmniejsza śmiertelność, pooperacyjną niewydolność narządową i odsetek powikłań chirurgicznych, zwłaszcza w grupie chorych obciążonych dużym ryzykiem okołoperacyjnym [113].

Powinno się unikać hiperwolemii spowodowanej nadmierną podażą krystaloidów lub koloidów, która przekracza spoczynkową pojemność przestrzeni śródmiąższowej oraz optymalne obciążenie wstępne serca. **1B**

Związek pomiędzy ryzykiem powikłań a całkowitą objętością podanych płynów przypomina swoim kształtem krzywą zbliżoną do litery U (zbyt duża objętość przetoczonych płynów może być tak samo szkodliwa jak zbyt mała) [119]. Jatrogena hiperwolemia powoduje obrzęk śródmiąższowy, który ma wpływ na śmiertelność okołoperacyjną [120].

Nie zaleca się stosowania wyłącznie ośrodkowego ciśnienia żylnego oraz ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej do prowadzenia płynoterapii i optymalizacji obciążenia wstępnego serca podczas masywnego krwawienia. Zamiast tego powinno się rozważyć dynamiczne parametry wypełnienia łożyska naczyniowego oraz nieinwazyjne metody pomiaru rzutu serca. **1B**

Ośrodkowe ciśnienie żyłne pozostaje najszerzej stosowanym parametrem oceny wolemii chorego, mimo że wyniki licznych badań wskazują na brak związku z objętością krwi krążącej [121]. W kilku badaniach dowiedziono, że dynamiczne parametry, takie jak SVV lub PPV lepiej przewidują odpowiedź na podaż płynu u chorych wentylowanych mechanicznie z prawidłowym rytmem serca, nawet jeżeli weźmie się pod uwagę szarą strefę dla wartości docelowej tych parametrów. Aby używać tych dynamicznych parametrów prawidłowo, muszą być spełnione określone warunki [123]. Bolusy płynowe i test uniesienia nóg stanowią proste metody alternatywne [124].

Najintensywniej badaną i wykorzystywaną z powodzeniem metodą optymalizacji obciążenia wstępnego serca jest Doppler przezprzełykowy. Nie ma dowodów na wyższość któregoś z urządzeń lub jakiegokolwiek algorytmu.

### 6.4. UWAGI DOTYCZĄCE MIKROKRĄŻENIA

#### 6.4.1. PORÓWNANIE KRYSZTAŁOIDÓW I KOLOIDÓW

Utratę płynu z przestrzeni pozakomórkowej powinno się uzupełniać na bieżąco izotonicznymi krystaloidami na podstawie protokołów postępowania. **2C**

W porównaniu z krystaloidami stabilizacja układu krążenia za pomocą izoonkotycznych koloidów, takich jak ludzka albumina i hydroksyetylowana skrobia, wywołuje mniejszy obrzęk tkanek. **C**

Zastosowanie koloidów u chorych z masywnym krwawieniem może nasilać koagulopatię z rozcieńczenia poprzez dodatkowy wpływ na polimeryzację fibryny oraz agregację płytek krwi. **C**

Jako krystaloidy i rozpuszczalniki dla roztworów izoonkotycznych powinno się stosować roztwory zbilansowane. **2C**

#### 6.4.2. WARTOŚCI DOCELOWE DLA PRZETOCZEŃ

Podczas czynnego krwawienia zaleca się utrzymywanie stężenia hemoglobiny na poziomie 7 do 9 g dl<sup>-1</sup>. **1C**

Do zobrazowania trendu zmian można zastosować ciągłe monitorowanie stężenia hemoglobiny. **C**

Podczas krwawienia chorzy mogą gorzej tolerować niedokrwistość z uwagi na niewydolne mechanizmy kompensacyjne. Nie wiadomo jednak, czy najniższe tolerowane stężenie hemoglobiny jest determinowane przez stopień wypełnienia łożyska naczyniowego. Dane pochodzące od chorych operowanych lub leczonych na oddziale intensywnej terapii wskazują, że restrykcyjne podejście do przetoczeń



(utrzymywanie stężenia hemoglobiny na poziomie 7–8 g dl<sup>-1</sup>) jest tak samo skuteczne i bezpieczne jak podejście liberalne (utrzymywanie stężenia hemoglobiny na poziomie 9 do 11 g dl<sup>-1</sup>) [125, 126]. Wynik pojedynczego RCT u chirurgicznych chorych onkologicznych wykazał przewagę bardziej liberalnego podejścia do przetoczeń [127]. Ze względu na brak udowodnionych korzyści z utrzymywania wyższych stężeń hemoglobiny oraz potencjalne działania niekorzystne związane z przetaczeniem krwi allogenicznej, nie należy dążyć do stężeń hemoglobiny ponad 9 g dl<sup>-1</sup>.

#### 6.4.3. STĘŻENIE TLENU W MIESZANINIE ODDECHOWEJ

Zaleca się, aby u chorych z czynnym krwawieniem stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej było na tyle duże, aby zapobiec hipoksemii tętnicznej, jednocześnie unikając nadmiernej hiperoksji (PaO<sub>2</sub> > 26,7 kPa [200 mm Hg]). **1C**

Stosowanie dużych wdechowych stężeń tlenu w czasie mechanicznej wentylacji (HV, *hyperoxic ventilation*) jest tradycyjnie zalecane podczas sytuacji krytycznych, gdyż ciężka hipoksemia tętnicza może prowadzić do nieprawidłowej oksygenacji tkankowej. Wykazano jednak, że niepożądane efekty HV (np. wazokonstrykcja) mogą pogorszyć wyniki leczenia ostrego zespołu wieńcowego [129] lub zabiegu operacyjnego [130]. Obecne dowody naukowe wspierają stosowanie HV u chorych we wstrząsie krwotocznym, w celu osiągnięcia prawidłowego tętniczego ciśnienia parcjalnego tlenu.

#### 6.4.4. MONITOROWANIE PERFUZJI TKANKOWEJ

Zaleca się powtarzane, łączne oznaczanie hematokrytu (Hct)/stężenia hemoglobiny, stężenia mleczanów oraz niedoboru zasad w celu monitorowania perfuzji tkankowej, oksygenacji tkankowej oraz dynamiki utraty krwi podczas ostrego krwotoku. Te parametry mogą być rozszerzone o pomiar rzutu serca, dynamiczne parametry wypełnienia łożyska naczyniowego (np. SVV, PPV), lukę CO<sub>2</sub> oraz saturację krwi żyłnej centralnej. **1C**

#### 6.4.5. HEMODYLUCJA NORMOWOLEMICZNA

Ostrą hemodylucję normowolemiczną (ANH) można rozważyć w wybranych sytuacjach klinicznych. **2C**

Nie zaleca się łącznego stosowania (ANH, *acute normovolemic hemodilution*) oraz kontrolowanej hipotensji. **1B**

Zastosowanie ANH u chorych ze współistniejącą lub nabytą koagulopatią należy rozważyć bardzo ostrożnie. **2C**

## 7. PRZETACZANIE NIETRWAŁYCH PRODUKTÓW KRWI

### 7.1. RYZYKO INFEKCYJNE ZWIĄZANE

#### Z PRZETACZANIEM ALLOGENICZNYCH PRODUKTÓW KRWI

Zaleca się, aby wszystkie kraje wdrożyły krajowe systemy nadzoru nad jakością produktów krwi. **1B**

Zaleca się restrykcyjną strategię dotyczącą przetoczeń krwi, która w sposób korzystny ogranicza ekspozycję na allogeiczne produkty krwi. **1A**

Mimo że przetaczanie nietrwiałych produktów krwi ratuje życie, może również szkodzić, skutkując gorszymi wynikami leczenia. Pod koniec lat osiemdziesiątych XX wieku, pojawienie się wirusa HIV (*human immunodeficiency virus*) oraz odkrycie, że może być przenoszony poprzez nietrwiałe produkty krwi, zakwestionowało bezpieczeństwo nietrwiałych produktów krwi. Pionierskie prace rozpoczęto we Francji poprzez powołanie komisji ds. monitorowania przetaczeń, których rezultatem było powołanie państwowej sieci monitorowania w 1994 [131]. Podobne programy powstawały następnie w innych krajach europejskich, w Kanadzie oraz ostatnio w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej [132]. W Europie programy monitorowania rozpoczęły się od Rezolucji Komisji Europejskiej, opublikowanej w 1995 roku, której celem było zwiększenie zaufania społeczeństwa do bezpieczeństwa produktów krwi. Dyrektywy Unii Europejskiej dotyczące krwi, które określają zasady pobierania, testowania, opracowywania, przechowywania i dystrybucji krwi i preparatów krwiopochodnych, obejmujące dyrektywy dotyczące monitorowania jakości gospodarki krwią, zostały opublikowane w latach 2003–2005 [133, 134]. Pojęcie *haemovigilance* pochodzi od greckiego '*haema*' („krew”) oraz łacińskiego '*vigilans*' („ostrożność”). Według de Vries i wsp. [135] *haemovigilance* definiuje się jako „zbiór procedur kontrolnych obejmujących moment od pobrania składników krwi do monitorowania biorców tych składników, nakierowany na zbieranie i ocenę danych dotyczących nieprzewidzianych i nieporządkanych działań nietrwiałych produktów krwi i przeciwdziałanie ich ponownemu wystąpieniu”.

Opublikowano kilka raportów różnych państwowych organizacji nadzoru nad gospodarką krwią [136–139]. Na ich podstawie można sformułować następujące wnioski:

1. Przetoczenie krwi jest w porównaniu ze środkami farmakologicznymi względnie dobrze tolerowane.
2. Większość możliwych do uniknięcia działań niepożądanych wynika z błędów administracyjnych.
3. Niektóre działania niepożądane muszą być uznane za nieuknknione (np. reakcje anafilaktyczne).
4. Mimo że obecne systemy nadzoru nad gospodarką krwią różnią się w istotny sposób pod względem organizacyjnym, raportowane wyniki leczenia mogą być zbliżone.
5. Systemy nadzoru na gospodarką krwią mogą poprawiać bezpieczeństwo przetoczeń, ale również prawidłowe ich użycie.
6. Dobre systemy nadzoru nad gospodarką krwią nie tylko pokazują, jak poprawić bezpieczeństwo, ale również

dostarczają danych na temat względnej skuteczności różnych interwencji.

7. Systemy nadzoru nad gospodarką krwią służą do oceny bezpieczeństwa alternatywnych w stosunku do przetoczeń krwi interwencji, takich jak odzyskiwania krwi z pola operacyjnego.

Zaleca się inaktywację patogenów w odniesieniu do FFP oraz KKP. **1C**

Mimo że zanieczyszczenie produktów krwi czynnikami infekcyjnymi stanowi ciągle wyzwanie w transfuzjologii klinicznej, odsetek zakażeń znanymi patogenami przenoszonymi drogą krwiopochodną (np. HIV, HBV [*hepatitis B virus*], HCV [*hepatitis C virus*]) jest niski po wprowadzeniu testów o wysokiej czułości. Pojawiające się na nowo patogeny są jednak powodem do obaw. Potencjalnych dawców pyta się o podróże, używanie środków odurzających, zachowania seksualne i inne, pewne ryzyko jednak pozostaje [140]. Istnieje obawa, że badania laboratoryjne oddawanej krwi są nieefektywne. W pewnym określonym okresie oddana krew jest zakaźna, ale seronegatywna, ponieważ czynnik infekcyjny nie jest obecny w odpowiednich ilościach. Skrócenie tego okienka serologicznego jest głównym celem wszystkich programów przesiewowych. Wprowadzenie metod biologii molekularnej z zastosowaniem amplifikacji kwasu nukleinowego (NAT, *nucleic acid amplification techniques*) skróciło klasyczne okienko serologiczne do czasu określanego obecnie „fazą eklipsy”, w której można wykryć obecność kwasu nukleinowego w osoczu [141]. Testy NAT stosowane są zazwyczaj w odniesieniu do klasycznych wirusów przenoszonych drogą krwiopochodną: HIV, HBV oraz HCV [142–144].

Systemy nadzoru nad produktami krwi muszą wypracować procedury umożliwiające identyfikację i rozpoznawanie zagrożenia wynikającego z drogi krwiopochodnej, stratyfikację ryzyka i, ostatecznie, redukcję związanego z przetoczeniem ryzyka [145].

Pomimo poprawy diagnostyki laboratoryjnej, doboru dawców, technik pobierania krwi, w dalszym ciągu istnieje ryzyko zanieczyszczenia bakteryjnego/owadami, głównie w odniesieniu do KKP (ale również w stosunku do KKCz), ale również ryzyko przeniesienia wirusów niewykrywanych standardowymi testami. Użycie technik inaktywacji patogenów jest odpowiedzią na ten problem. Obecne metody oddziałują albo na kwas nukleinowy, albo na błony komórkowe [146]. Są skuteczne w stosunku do bakterii, pierwotniaków, zanieczyszczających leukocytów, znanych wirusów i nieznanymi czynnikami przenoszonych drogą krwiopochodną, ale nie w stosunku do prionów. Należą do nich metoda rozpuszczalnik/detergent (SD, *solvent/detergent*), błękit metylenowy, amotosalen i techniki oparte na ryboflawinie — oprócz

metody SD wszystkie wykorzystują światło widzialne lub ultrafioletowe. Chociaż metody te nieznacznie zmniejszają stężenie białek układu krzepnięcia w osoczu, pozostają one na zadowalającym poziomie [147].

Do przygotowania płytek krwi wykorzystuje się amotosalen lub technikę opartą na ryboflawinie. Skuteczność terapeutyczna oraz bezpieczeństwo płytek krwi poddanych preparatyce tymi metodami są zbliżone do konwencjonalnych preparatów płytek krwi [146, 148]. W większości badań przetoczenie płytek krwi inaktywowanych skutkowało jednak mniejszym wzrostem liczby płytek krwi, krótszym odstępem czasowym między kolejnymi przetoczeniami i zwiększoną liczbą przetoczeń przypadających na jednego chorego [146].

Inaktywacja patogenów w KKCz wydaje się trudniejsza [149]. Dwie metody są obecnie rozwijane komercyjnie: inaktywacja fotochemiczna pełnej krwi z użyciem ryboflawiny i światła ultrafioletowego (system Mirasol) oraz chemiczna inaktywacja przy użyciu S-303 oraz glutationu (system GSH: Intercept) [150].

Zaleca się stosowanie ubogoleukocytarnych nietrwałych produktów krwi. **1B**

Leukoredukcja odnosi się do procesu usuwania krwinek białych z KKCz lub KKP w standardowy sposób. Odbywa się to poprzez usunięcie kożuszka powstałego w wyniku wirowania lub poprzez filtrowanie. Aktualny konsensus jest taki, że wskazaniem do leukoredukcji jest przeciwdziałanie trzem powikłaniom przetoczeń krwi: gorączkowej reakcji niehemolitycznej (HTR, *hemolytic transfusion reaction*), brak aktywności płytek krwi w wyniku alloimmunizacji ludzkim antygenem leukocytarnym oraz ryzyko przeniesienia cytomegalowirusa [151]. W tych wskazaniach leukoredukcja okazała się klinicznie skuteczna i opłacalna finansowo [151].

Większość krajów europejskich stosuje uniwersalną leukoredukcję od późnych lat dziewięćdziesiątych XX wieku z powodu sugestii, że leukoredukcja może zmniejszać ryzyko przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jacoba i pojawiających się danych o immunomodulacji spowodowanej przetoczeniem produktów zawierających leukocyty. Chociaż leukoredukcja zmniejsza zakaźność prionów o 58–72% [152], nie stanowi jednak ostatecznego sposobu usuwania prionów z produktów krwi. Rozwój technik dodatkowych, takich jak filtry prionowe, dodatkowo zmniejszą ryzyko przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jacoba drogą krwiopochodną [153]. Sprzeczne wyniki kilku metaanaliz sugerują, że jeżeli uniwersalna leukoredukcja zmniejsza immunomodulację związaną z przetoczeniem, to efekt kliniczny jest trudny do wykazania w badaniach klinicznych. Od 1998 roku tylko w jednym badaniu typu RCT z podwójnie ślepą próbą, wykazano zmniejszony odsetek zakażeń

i śmiertelność szpitalną po zabiegach kardiochirurgicznych u chorych randomizowanych do podania preparatów krwi poddanych leukoredukcji [154]. Z powodu niewystarczających dowodów naukowych, zastosowanie uniwersalnej leukoredukcji jest szeroko debatowane w środowisku naukowym [155, 156]. Niestety, nie wydaje się, aby problem ten został szybko rozwiązany, jako że uniwersalna leukoredukcja została standardem w większości krajów zachodnich.

## **7.2. POWIKŁANIA IMMUNOLOGICZNE I NIEIMMUNOLOGICZNE ZWIĄZANE Z PRZETACZANIEM NIETRWAŁYCH PRODUKTÓW KRWI**

Zaleca się, aby organizacje zajmujące się preparatyką krwi i preparatów krwiopochodnych wdrożyły standardy dotyczące weryfikacji tożsamości chorych, a personel był szkolony we wczesnym rozpoznawaniu i niezwłocznym leczeniu reakcji poprzetoczeniowych. **1C**

Zaleca się, aby tylko mężczyźni byli dawcami produktów krwi zawierających osocze w celu ograniczenia występowania TRALI. **1C**

Zaleca się, aby wszystkie donacje koncentratów krwinek czerwonych, krwinek płytkowych, granulocytów pochodzące od krewnych pierwszego lub drugiego stopnia były napromieniowane, nawet jeżeli biorca ma prawidłowo funkcjonujący układ immunologiczny. Odnosi się to także do tych samych produktów, które mają być przetoczone pacjentom z grupy ryzyka. **1C**

Przetaczanie krwi allogenicznej wiąże się z częstszym występowaniem zakażeń szpitalnych. **B**

Jednym z najskuteczniejszych sposobów ograniczenia powikłań związanych z przetoczeniem jest wprowadzenie restrykcyjnych protokołów przetaczania, to jest takich, w których dokonuje się przetoczenia niezbędnego składnika (KKCz, FFP, KKP) i jedynie w sytuacji, gdy jest to konieczne. W dwóch aktualnych metaanalizach oceniono wpływ wartości granicznych dla przetoczeń (opartych na ściśle określonych wartościach stężenia hemoglobiny lub hematokrytu) na częstość przetoczeń KKCz oraz wyniki kliniczne [157, 158]. Metaanalizy te uwzględniły odpowiednio 19 badań (n = 6264 chorych) [157] oraz 31 badań (n = 9813 chorych) [158] i wykazały, że restrykcyjne strategie dotyczące przetoczeń są dobrze tolerowane w większości sytuacji klinicznych i wiążą się z mniejszą liczbą chorych otrzymujących krew allogeniczną i mniejszą liczbą przetoczonych KKCz. U chorych z UGIB restrykcyjna strategia przetoczeniowa (utrzymywanie stężenia hemoglobiny na poziomie 7 g dl<sup>-1</sup>) była związana z lepszymi wynikami leczenia w porównaniu ze strategią liberalną (utrzymywanie stężenia hemoglobiny na poziomie 9 g dl<sup>-1</sup>) [126]. U chorych ze wstrząsem septycznym, restrykcyjna strategia przetoczeniowa nie wpływała na wyniki leczenia, chociaż istotnie zmniejszyła ekspozycję

na allogeniczną krew [159]. Nie jest jednak znana najlepsza strategia dotycząca przetoczeń w pewnych populacjach chorych, na przykład u chorych kardiochirurgicznych [160]. Po zabiegach kardiochirurgicznych nie wykazano wyższości restrykcyjnej strategii przetoczeniowej nad strategią liberalną w odniesieniu do chorobowości, a może się ona nawet wiązać ze zwiększoną śmiertelnością 90-dniową [161]. Również u osób z ostrą chorobą wieńcową pytanie pozostaje bez odpowiedzi, gdyż brakuje badań prospektywnych z randomizacją. To samo odnosi się do chorych po urazie czaszkowo-mózgowym. W małym badaniu obejmującym chirurgicznych chorych onkologicznych, de Almeida i wp. [127] donoszą, że w porównaniu z restrykcyjną strategią przetoczeniową (utrzymywanie stężenia hemoglobiny na poziomie 7 g dl<sup>-1</sup>), bardziej liberalna strategia przetoczeniowa (utrzymywanie stężenia hemoglobiny na poziomie 9 g dl<sup>-1</sup>) może się wiązać z mniejszą liczbą poważnych powikłań po zabiegu.

Chociaż przetoczenia krwi w większości krajów zachodnich są bardzo dobrze tolerowane, chorzy w dalszym ciągu są zagrożeni błędem ludzkim na wszystkich etapach procesu przetaczania krwi. Autorzy rocznego raportu *Serious Hazards of Transfusion* (SHOT — rejestr działań niepożądanych krwi i jej produktów, obejmujący wszystkie szpitale w Wielkiej Brytanii — przypis Autora) z 2014 roku przeanalizowali 3017 raportów [162]. Większość incydentów była spowodowana błędem ludzkim (77,8% raportów). Stały wzrost od 2011 roku stanowi główny problem związany z bezpieczeństwem. Poza pomyłkami w kwestii identyfikacji chorych, komunikacji i prowadzonej dokumentacji, kilka raportów wskazywało na błędne decyzje kliniczne lub zamieszanie spowodowane różnicą opinii oraz brakiem ciągłości opieki nad pacjentem [162]. W 2014 roku szacunkowe ryzyko zgonu spowodowanego przetoczeniem nietrwałego produktu krwi oceniono na 5,6 na milion przetoczonych produktów, a szacunkowe ryzyko poważnego powikłania oceniono na 63,5 na milion przetoczonych produktów. Większość tych powikłań stanowiły ostre reakcje poprzetoczeniowe, które obejmowały anafilaksję/nadwrażliwość oraz niehemolityczne reakcje gorączkowe. Ostre reakcje poprzetoczeniowe stanowią obecnie główną przyczynę zwiększonej chorobowości związanej z przetoczeniem nietrwałych produktów krwi [162]. Koncentrat krwinek czerwonych jest najczęściej przyczyną reakcji gorączkowych, osocze (FFP poddawane preparatyce z użyciem błękitu metylenowego i SD) — reakcji uczuleniowych, KKP wywołują oba typy reakcji [162].

Reakcje hemolityczne są typowo powodowane przetoczeniem KKCz zawierającego antygeny, przeciw którym biorca wytworzył alloprzeciwciała. Najczęstszą przyczyną wewnątrznaczyniowej reakcji hemolitycznej jest niezgodność w grupie ABO wynikająca z błędu ludzkiego. Raport SHOT z 2014 roku podaje 10 przypadków przetoczeń KKCz

niegodnej grupowo w zakresie ABO, wszystkie spowodowane błędami administracyjnymi [162].

Celem systemów nadzoru nad gospodarką krwią jest poprawa bezpieczeństwa chorych, w związku z tym istotne jest, aby szpitale dokładnie analizowały incydenty, dzięki czemu będzie można wyciągać wnioski i poprawiać praktykę [163]. Podkreślenia wymaga fakt, że dwie trzecie przetoczeń KKCz niezgodnych grupowo nie prowadzi do niekorzystnych następstw. Przetoczenia te będą w kolejnych raportach uznane za sytuacje, które nie powinny się nigdy wydarzyć (tzw. 'never events') [162].

Pomimo bardzo przydatnych informacji uzyskanych na temat reakcji poprzetoczeniowych, główne ryzyko wiąże się z czynnikiem ludzkim. Właściwa identyfikacja chorych i przestrzeganie podstawowych procedur są kluczem do bezpiecznej praktyki klinicznej [138].

Poprzetoczeniowe ostre uszkodzenie płuc jest potencjalnie stanem zagrożenia życia i pojawia się w ciągu 6 godzin od przetoczenia produktów krwi zawierających osocze [164]. Raport SHOT z 2014 roku zawiera opis dziewięciu przypadków podejrzanych o TRALI (spośród przeanalizowanych 1681), które doprowadziły do dwóch zgonów i siedmiu poważnych powikłań [162]. Jeden z tych przypadków był związany z przetoczeniem krioprecypitatu — pacjent otrzymał opakowanie, w którym znalazł się produkt pochodzący od trzech kobiet posiadających zgodne przeciwciała klas 1 i 2.

Osocze pochodzące od kobiet odgrywa zasadniczą rolę w patogenezie TRALI, w której uczestniczą przeciwciała. W związku z tym większość organizacji zajmujących się preparatyką krwi wykorzystuje osocze pochodzące od mężczyzn, co ma zapobiec TRALI. Ostatnio opublikowana metaanaliza obejmująca 10 badań wykazała znaczącą redukcję ryzyka TRALI po wprowadzeniu donacji osocza od mężczyzn (na poziomie 95–100%) [165]. Chociaż żadne z tych badań nie miało randomizacji, a tylko dwa miały charakter prospektywny, ryzyko błędu związanego z doбором chorych zostało ocenione jako małe. Heterogenność badań ocenionych łącznie była wysoka, niska natomiast w stosunku do zdefiniowanych podgrup chorych.

Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (TA-GVHD, *transfusion-associated graft-versus-host disease*) jest z reguły śmiertelnym immunologicznym powikłaniem przetoczenia, obejmującym przeszczepienie oraz klonalną ekspansję żywych limfocytów dawcy znajdujących się w nietrwiałych produktach krwi, występującym zarówno u biorców immunokompetentnych, jak i tych z upośledzoną odpornością [166]. Typowe objawy TA-GVHD to gorączka, plamisto-grudkowa wysypka skórna obejmująca dłonie, biegunka, dysfunkcja wątroby, pancytopenia oraz hipoplazja szpiku kostnego występująca przed 30. dniem od transfuzji. Od 1996 roku w raporcie SHOT odnotowano

w sumie 14 przypadków TA-GVHD — wszystkie zakończone zgonem [167].

Przeciążenie układu krążenia związane z przetoczeniem (TACO, *transfusion-associated cardiac overload*) jest rozpoznawane coraz częściej jako przyczyna zgonu i zwiększonej chorobowości przez europejskie organizacje zajmujące się nadzorem nad gospodarką krwią. Raport SHOT z 2014 roku opisał 91 przypadków w porównaniu z 96 przypadkami w 2013 roku [162]. Wiek chorych mieścił się w przedziale od 1 do 98 lat. Większość przypadków wystąpiła na oddziałach szpitalnych i była następstwem rutynowego przetoczenia. Częstość występowania TACO w okresie okołoperacyjnym wydaje się zbliżona do wcześniejszych szacunków w populacji niechirurgicznej [168]. W raporcie SHOT z 2014 roku TACO było związane z 6 (z 13) przypadkami śmiertelnymi oraz z 36 przypadkami poważnych powikłań. Należy podkreślić, że rzeczywista częstość występowania TACO pozostaje nieznana, ponieważ oficjalna definicja jest trudna do sformułowania. Aktualna definicja TACO (w opracowaniu) według Międzynarodowego Towarzystwa Transfuzjologicznego (*International Society of Blood Transfusion*) zawiera kombinację 4 z 5 poniższych objawów występujących do 6 godzin od przetoczenia: ostra dysfunkcja oddechu, tachykardia, hipertensja, ostry lub postępujący obrzęk płuc, dodatni bilans płynowy. Jeżeli chodzi o inne powikłania związane z przetoczeniem krwi, to błędy ludzkie są powszechne. Podkreśla to rolę organizacji monitorujących gospodarkę krwią oraz odpowiednie kształcenie w transfuzjologii klinicznej [169].

Kluczem do zmniejszenia częstości występowania TACO jest prewencja, która rozpoczyna się od identyfikacji zagrożonych chorych [168–172]. Czynniki ryzyka obejmują: skrajny wiek chorego, płeć żeńską, dodatni bilans płynowy w ciągu 24 godzin przed transfuzją, dysfunkcję lewej komory prowadzącą do zastoinowej niewydolności serca, upośledzenie funkcji nerek oraz szybkość przetoczenia. Zaskakująco, objętość przetoczenia nie była czynnikiem ryzyka, chociaż liczba zgonów lub poważnych powikłań rosła wraz z ilością przetoczonych jednostek krwi. W Europie częstość występowania TACO była wyższa po KKCz niż po FFP, najniższą odnotowano po KKP [169, 171]. W USA FFP uważa się za produkt krwi o zwiększonym ryzyku TACO [170]. Różnica może wynikać z faktu, że w USA FFP służy do odwracania działania VKA, ponieważ PCC jest niedostępny [171].

Po zidentyfikowaniu zagrożonych osób, prewencja TACO jest ukierunkowana na powszechne stosowanie przedtransfuzyjnych kart kontrolnych oraz wprowadzenie protokołów przetoczeń planowych [170, 171] uwzględniających powolne przetaczanie produktów krwi. Można rozważyć zastosowanie diuretyku przed przetoczeniem. Większość autorów zaleca ściśle monitorowanie i nadzór nad procesem przetaczania w przypadku osób z grupy ryzyka [169–171].

### 7.3. USZKODZENIE KRWInek CZERWONYCH ZWIĄZANE Z PRZECHOWYWANIEM

Zaleca się, aby koncentraty krwinek czerwonych pozyskane przez stacje krwiodawstwa jako pierwsze, były wydawane w pierwszej kolejności w celu ograniczenia ilości niewykorzystanych jednostek. **1A**

Potencjalny związek pomiędzy przedłużonym przechowywaniem KKCz i niekorzystnymi wynikami leczenia był szeroko dyskutowany w literaturze. Kilka metaanaliz przyniosło sprzeczne wyniki [173–175]. Wyniki trzech aktualnych, dużych prospektywnych badań nie wykazały jednak istotnego wpływu czasu przechowywania krwinek czerwonych na poważne powikłania i śmiertelność w populacji chorych obciążonych dużym ryzykiem. W pierwszym badaniu kontrolnym z podwójnie ślełą próbą (badanie *Age of Red Blood Cells in Premature Infants* [ARIP]:  $n = 377$ ) dzieci urodzone przedwcześnie z masą urodzeniową poniżej 1250 g otrzymywały KKCz przechowywany do 7 dni (średni okres przechowywania  $5,1 \pm 2$  dni) lub KKCz wydany według standardowych procedur (średni okres przechowywania  $14,6 \pm 8,3$  dnia) [176]. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, który stanowił grupę poważnych powikłań noworodkowych. W drugim badaniu przeprowadzonym metodą ślepej próby obejmującym dorosłych w stanie ciężkim (badanie *The Age of Blood Evaluation* [ABLE]:  $n = 2430$ ) otrzymywali KKCz przechowywany przez mniej niż 8 dni (średni okres przechowywania  $6,1 \pm 4,9$  dnia) lub KKCz wydany według standardowych procedur (średni okres przechowywania  $22 \pm 8,4$  dnia) [177]. Nie było różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (śmiertelność 90-dniowa) oraz punktów drugorzędowych (ciężkie powikłania oraz czas hospitalizacji). W trzecim badaniu, chorzy co najmniej 12-letni, poddawani złożonym zabiegom kardiologicznym (badanie *Red Cell Storage Duration Study* [RECESS],  $n = 1098$ ) otrzymywali KKCz przechowywany do 10 dni (średni okres przechowywania  $7,8 \pm 4,8$  dnia) lub przez 21 dni i dłużej (średni okres przechowywania  $28,3 \pm 6,7$  dnia) w okresach śródoperacyjnym i pooperacyjnym [178]. Nie było różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do punktu pierwszorzędowego (zmiana w *Multiple Organ Dysfunction Score*) lub śmiertelności 7-dniowej i 28-dniowej. Chociaż badania te nie odnosiły się do bezpieczeństwa KKCz przechowywanych przez długi okres (do 42 dni), nie obserwowano poprawy wyników leczenia wynikających z przetoczenia świeżych KKCz.

### 7.4. ODZYSKIWANIE KRWI Z POLA OPERACYJNEGO

Zaleca się stosowanie separatorów komórkowych krwinek czerwonych, co korzystnie zmniejsza zużycie produktów krwi podczas dużych zabiegów kardiologicznych i ortopedycznych. **1B**

Nie zaleca się rutynowego stosowania bogatopłytkowej plazmaferezy w celu zmniejszenia zużycia produktów krwi podczas zabiegów kardiologicznych z użyciem CPB. **1B** Zaleca się, aby nie rezygnować z separatorów komórkowych krwinek czerwonych podczas zabiegów na jelitach, pod warunkiem wcześniejszego usunięcia zanieczyszczonej zawartości z jamy brzusznej, zastosowania dodatkowego płukania krwinek oraz szerokospektralnej antybiotykoterapii. **1C** Sugeruje się, aby nie rezygnować z separatorów komórkowych krwinek czerwonych w chirurgii onkologicznej pod warunkiem unikania odsysania krwi z okolicy guza i zastosowania filtrów zmniejszających liczbę leukocytów. **2C**

Śródoperacyjne i pooperacyjne odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego zmniejsza zapotrzebowanie na allogeniczną krew podczas dużych zabiegów ortopedycznych, takich jak alloplastyka stawu biodrowego i kolanowego [179–181]. Odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego (ICS, *intraoperative cell salvage*) można również zastosować podczas operacji kręgosłupa, przeszczepiania wątroby czy naprawie tętniaka aorty brzusznej [182, 183]. Natomiast dane dotyczące odzyskiwania krwi z pola operacyjnego u chorych z urazem brzucha lub klatki piersiowej pozostają niejednoznaczne [184].

W chirurgii onkologicznej istnieje ryzyko ponownego wprowadzenia komórek nowotworowych, co może prowadzić do przerzutów. Na pewno powinno się unikać aspiracji krwi z okolicy guza. Filtry leukoredukcyjne wydają się skuteczną metodą usuwania komórek nowotworowych z odzyskiwanej krwi [185]. Wyniki bardziej aktualnych badań z randomizacją w urologicznej chirurgii onkologicznej oraz w chirurgii kręgosłupa wykazały, że ICS zmniejszyło zapotrzebowanie na allogeniczną krew, bez niekorzystnego wpływu na przeżycie w odniesieniu do choroby onkologicznej [186–188].

Zanieczyszczenie pola operacyjnego (np. zabieg na jelicie, penetrujący uraz jamy brzusznej lub zakażona rana) było tradycyjnie uznawane za przeciwwskazanie dla ICS. Dane wskazują jednak na brak różnic w częstości zakażeń u chorych otrzymujących krew allogeniczną lub krew odzyskiwaną z pola operacyjnego po laparotomii przeprowadzanej z powodu urazu brzucha. W badaniu typu RCT u chorych poddawanych laparotomii z powodu urazu jamy brzusznej wykazano, że odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego istotnie zmniejszało zapotrzebowanie na krew allogeniczną, bez wpływu na odsetek zakażeń lub śmiertelność [189].

Podczas porodu tracona krew może być zanieczyszczona płynem owodniowym i krwią płodu, w związku z tym podanie odzyskiwanej krwi wiąże się z teoretycznym ryzykiem zatorowości wodami płodowymi i alloimmunizacji matki [190]. Zator wodami płodowymi nie jest już jednak uznawany za chorobę zatorową, a raczej za rzadką reakcję anafilaktoidalną na antygeny płodowe. W przypadku zanieczyszczenia odzyskiwanej krwi krwinkami płodowymi nie-

zgodnymi w układzie Rh można podać immunoglobuliny Rh, niezgodność w układzie ABO nie stanowi dużego problemu, ponieważ antygeny grupy ABO nie są dojrzałe podczas narodzin. Chociaż odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego w położnictwie jest coraz powszechniejsze, dane naukowe wskazujące na jego jakość i bezpieczeństwo pozostają słabe (800 udokumentowanych procedur oraz około 400 chorych poddanych transfuzji krwi odzyskanej) [190, 191]. W związku z tym odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego w położnictwie należy rozważyć u chorych szczególnie zagrożonych krwotokiem lub w przypadku, gdy przetoczenie krwi allogenicznego jest trudne lub niemożliwe.

### 7.5. PRZETACZANIE OSOCZA ORAZ PŁYTEK KRWI

Nie zaleca się przetaczania osocza przed zabiegami inwazyjnymi celem normalizacji łagodnie/umiarkowanie podwyższonej wartości INR. **1C**

Zaleca się wczesne i ukierunkowane wyrównywanie niedoborów osoczowych czynników krzepnięcia, których źródłem w zależności od sytuacji klinicznej, rodzaju krwawienia, niedoboru konkretnych czynników krzepnięcia i dostępnych produktów są koncentraty czynników krzepnięcia, krioprecypitat lub duże objętości osocza. **1B**

Podczas leczenia nabytego niedoboru czynników krzepnięcia można rozważyć zastosowanie protokołu opartego na ustalonej proporcji poszczególnych składników krwi (KKCz: osocze: KKP) wcześniej podczas masywnego krwawienia poza salą urazową, a następnie w ramach terapii ukierunkowanej na cel. **2C**

Sugeruje się stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia w celu wczesnego pierwotnego leczenia nabytego niedoboru czynników krzepnięcia z powodu ich wysokiej skuteczności oraz znikomego ryzyka infekcyjnego. **2C**

Nie zaleca się niekontrolowanego przetaczania osocza w celu leczenia krwawienia okołoperacyjnego. **1C**

W przypadku krwawienia związanego ze stosowaniem leków przeciwplatek lub trombocytopenią poniżej  $50 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$  można rozważyć przetoczenie KKP. **2C**

Wynik małego badania typu RCT dotyczące zastosowania FFP i/lub KKP ( $n = 60$ ) przed procedurami inwazyjnymi u chorych z marskością wątroby wykazał, że zastosowanie protokołu opartego na parametrach TEG skutkowało znaczącym zmniejszeniem odsetka przetoczeń, ryzyko powikłań krwotocznych pozostało niezmiennione [192].

## 8. OGÓLNE POSTĘPOWANIE W ZABURZENIACH KRZEPNIĘCIA

### 8.1. WSKAZANIA, PRZECIWSKAZANIA, POWIKŁANIA I DAWKI

Stężenie fibrynogenu poniżej 1,5–2,0 g  $\text{l}^{-1}$  w nabytej koagulopatii uznaje się za hipofibrynogemii i wiąże się ze zwiększoną utratą krwi. **C**

Zaleca się leczenie hipofibrynogemii u krwawiących chorych. **1C**

Sugeruje się, aby początkowa dawka koncentratu fibrynogenu wynosiła 25 do 50 mg  $\text{kg}^{-1}$ . **2C**

Gdy koncentrat fibrynogenu nie jest dostępny, sugeruje się zastosowanie krioprecypitatu w początkowej dawce 4 do 6 ml  $\text{kg}^{-1}$ . **2C**

Przetoczenie jedynie osocza nie jest wystarczające dla wyrównania hipofibrynogemii. **C**

W przypadku krwawienia oraz niskiej aktywności czynnika XIII (tj.  $< 30\%$ ) sugeruje się podać koncentratu czynnika XIII (30 j.m.  $\text{kg}^{-1}$ ). **2C**

Podczas masywnego krwawienia okołoperacyjnego u chorych przyjmujących leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA) zaleca się podać koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC) oraz witaminy K dożylnie przed jakąkolwiek inną interwencją hemostatyczną. **1B**

U krwawiących chorych nieprzyjmujących doustnych antykoagulantów izolowany podwyższony INR/wydłużony czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*) lub czasy krzepnięcia VHA nie są wskazaniem dla zastosowania PCC. **C**

Nie zaleca się profilaktycznego stosowania rFVIIa z powodu zwiększonego ryzyka zakrzepicy prowadzącej do zgonu. **1B** Można rozważyć pozarejestryjne zastosowanie rFVIIa w przypadku krwawienia, które nie daje się zatrzymać konwencjonalnymi metodami chirurgicznymi lub radiologicznymi i/lub kiedy kompleksowe leczenie hemostatyczne nie przynosi skutku. **2C**

Zaleca się zastosowanie kwasu traneksamowego, w prewencji krwawienia podczas rozległych zabiegów operacyjnych i/lub w celu leczenia krwawienia spowodowanego (lub w przypadku podejrzenia) nasiloną fibrynolizą (w dawce 20 do 25 mg  $\text{kg}^{-1}$ ). **1B**

Można rozważyć zastosowanie DDAVP w sytuacjach szczególnych (nabyty zespół von Willebranda [VWS, *von-Willebrand syndrome*]). **2C**

W dostępnych danych brakuje dowodów, aby zalecać suplementację antyprotrombiny u krwawiących chorych poddawanych zabiegom w trybie planowym.

Zaleca się wprowadzenie programów edukacyjnych i szkoleń dla personelu. **1C**

### 8.2. WYRÓWNYWANIE CZYNNIKÓW ZABURZAJĄCYCH HEMOSTAZĘ

Zaleca się utrzymywanie okołoperacyjnej normotermii, ponieważ postępowanie to zmniejsza utratę krwi oraz odsetek przetoczeń. **1B**

Podczas leczenia koagulopatii związanej z kwasicyą zaleca się wyrównywanie pH, chociaż za pomocą samego wyrównywania pH nie można natychmiastowo wyrównać koagulopatii wynikającej z kwasicy. **1C**

Zaleca się, aby podaż rFVIIa towarzyszyło wyrównanie pH. **1C**

Podczas masywnych przetoczeń zaleca się podaż wapnia, jeśli stężenie wapnia zjonizowanego jest niskie, celem staje się utrzymanie jego prawidłowego stężenia ( $\geq 0,9 \text{ mmol l}^{-1}$ ). **1B**  
Po nieudanej próbie endoskopowego leczenia UGIB można rozważyć przezskórną embolizację, która jest bezpieczną alternatywą dla zabiegu operacyjnego. **2C**

Można rozważyć zastosowanie wysoce selektywnej embolizacji jako pierwotnej metody leczenia potwierdzonego angiograficznie krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. **2C**

Można rozważyć embolizację jako terapię pierwszego wyboru w leczeniu powikłań tętniczych w zapaleniu trzustki. **2C**

### 8.3. WPŁYW NA KOSZTY

Zarówno krwawienie, jak i przetaczanie allogenicznego produktu krwi w sposób niezależny zwiększają chorobowość, śmiertelność, czas hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii oraz koszty. **B**

Kwas traneksamowy może zmniejszać okołoperacyjną utratę krwi oraz odsetek przetoczeń, co może być korzystne finansowo w przypadku wybranych rozległych zabiegów chirurgicznych i urazów. **B**

Zaleca się stosowanie rFVIIa zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, stosowanie czynnika rFVIIa poza wskazaniami w celu zmniejszenia odsetka przetoczeń i śmiertelności nie zostało udowodnione, a ryzyko tętniczych powikłań zatorowo-zakrzepowych oraz koszty są duże. **1A**

Odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego może mieć wymierne pozytywne skutki finansowe u wybranych chorych. **A**

Zastosowanie protokołów przetaczania ustalonych objętości poszczególnych produktów krwi w kontekście opłacalności finansowej nie została zbadana.

Terapia ukierunkowana na cel przy użyciu koncentratów czynników krzepnięcia (fibrynogen i/lub koncentrat czynników zespołu protrombiny) może zmniejszać koszty związane z przetoczeniami w chirurgii urazowej, kardiochirurgii oraz chirurgii transplantacyjnej wątroby. **C**

## 9. ALGORYTMY POSTĘPOWANIA W POSZCZEGÓLNYCH DZIEDZINACH KLINICZNYCH

### 9.1. KARDIOCHIRURGIA

#### 9.1.1. TERAPIE W OKRESIE PRZEDOPERACYJNYM WPŁYWAJĄCE NA KRWAWIENIE W OKRESIE OKOŁOPERACYJNYM

Odstawienie ASA zwiększa ryzyko zakrzepicy wieńcowej; kontynuowanie przyjmowania ASA zwiększa ryzyko krwawienia. **B**

Odstawienie klopidogrelu zwiększa ryzyko zakrzepicy wieńcowej; kontynuowanie przyjmowania klopidogrelu zwiększa ryzyko krwawienia. **A**

Zaleca się profilaktyczne stosowanie kwasu traneksamowego przed krążeniem pozaustrojowym u chorych poddawanych zabiegom CABG. **1A**

#### 9.1.1.1. Terapie przeciwplatek

##### 9.1.1.1.1. Kwas acetylosalicylowy

Przyjmowanie ASA do dnia operacji może przynosić pewne korzyści. Wynik ostatnio opublikowanego, małego badania typu RCT ( $n = 20$ ) wykazał, że kontynuowanie ASA do dnia zabiegu operacyjnego zmniejsza odpowiedź oksydacyjną i zapalną, co potwierdzono w próbkach krwi pobranej z tętnicy promieniowej i zatoki wieńcowej, a także w biopsjach miokardium [193]. Autorzy podkreślili również potencjalnie korzystny wpływ na uszkodzenie mięśnia sercowego wynikające z operacji. W aktualnych badaniach również sugeruje się, że przyjmowanie ASA do dnia zabiegu może być dobrze tolerowane. Grupę 709 kolejnych chorych poddawanych CABG, którzy przyjmowali ASA do dnia zabiegu porównano z grupą kontrolną 709 chorych, którzy odstawili ASA na ponad 5 dni przed operacją [194]. Autorzy nie wykazali istotnych różnic pomiędzy grupami, jeżeli chodzi o śródoperacyjną oraz pooperacyjną utratę krwi. Ponadto nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia bez poważnych incydentów sercowych czy ponownych przyjęć z powodów sercowych do 4 lat po zabiegu. Współczynnik przeżycia bez objawów dławicowych był istotnie wyższy w odniesieniu do chorych, którzy przyjmowali ASA do dnia zabiegu.

##### 9.1.1.1.2. Klopidogrel

W ostatnio opublikowanej metaanalizie obejmującej 20 badań obserwacyjnych (23 668 chorych) wyciągnięto wnioski, że stosowanie klopidogrelu w okresie 7 dni przed zabiegiem zwiększa ryzyko przetoczeń KKCz oraz reoperacji z powodu krwawienia, bez korzystnego wpływu na liczbę zawałów pooperacyjnych [195]. Ogólny współczynnik śmiertelności wśród tych, którzy przyjmowali klopidogrel do dnia operacji, był również wyższy. Wyniki badań typu RCT zostały odzwierciedlone w ostatnio opublikowanej analizie retrospektywnej obejmującej chorych poddawanych CABG ( $n = 715$ ): zaobserwowano istotny związek pomiędzy krwawieniem i ekspozycją na klopidogrel w ciągu 5 dni przed zabiegiem operacyjnym [196].

Ostatnio opublikowana metaanaliza obejmująca 12 badań wykazała, że kontynuowanie terapii przeciwplatekowej (ASA, klopidogrel) do dnia operacji kardiologicznej jest związane ze zwiększoną utratą krwi, jednak ryzyko reoperacji z powodu krwawienia było niskie [197]. Autorzy wyciągnęli wniosek, że u chorych szczególnie zagrożonych zakrzepicą w stencie takie postępowanie może być uzasadnione. W jednym retrospektywnym, wieloośrodkowym, badaniu obserwacyjnym ( $n = 666$ ) wykazano, że odstawienie leczenia przeciwplatekowego istotnie zwiększa ryzyko poważnych sercowych zdarzeń

niepożądanych (MACE, *major adverse cardiac events*), zawału serca i zgonu, nie zmniejszając istotnie ryzyka krwawienia [198]. Badanie to uwzględniało jednak zarówno operacje kardiochirurgiczne, jak i niekardiochirurgiczne, które z kolei wiążą się z mniejszym ryzykiem krwawienia.

#### 9.1.1.2. Terapia antyfibrynolityczna (aprotynina, kwas traneksamowy i kwas $\epsilon$ -aminokapronowy)

W celu porównania bezpieczeństwa aprotyniny i innych leków antyfibrynolitycznych przeprowadzono metaanalizę obejmującą 106 badań typu RCT oraz 11 badań obserwacyjnych (w sumie 43 270 chorych) [199]. Analiza w większości przyniosła niejednoznaczne wyniki, chociaż autorzy zaobserwowali większą śmiertelność oraz ryzyko niewydolności/dysfunkcji nerek u chorych, którzy mieli podaną aprotyninę w porównaniu z chorymi otrzymującymi inne leki antyfibrynolitycznymi lub nieotrzymującymi leku. Autorzy wyciągnęli wniosek, że obawy dotyczące bezpieczeństwa aprotyniny w kardiochirurgii są w dalszym ciągu obecne, a klinicyści powinni być świadomi korzyści i ryzyka związanego z tym lekiem.

Metaanaliza obejmująca 33 501 chorych sugeruje, że aprotynina w porównaniu z kwasem traneksamowym i kwasem  $\epsilon$ -aminokapronowym (EACA, *epsilon-aminocaproic acid*) może zwiększać śmiertelność chorych obciążonych małym/średnim ryzykiem, ale nie dużym [200].

#### 9.1.1.3. Uzupełnianie czynników krzepnięcia

##### 9.1.1.3.1. Koncentrat antytrombiny

Wynik badania typu RCT obejmującego 200 chorych wykazał, że przedoperacyjne zwiększenie aktywności antytrombiny do 120% zmniejszało oporność na heparynę, nie powodując działań niepożądanych i zapobiegało pooperacyjnemu spadkowi aktywności antytrombiny [201].

##### 9.1.1.3.2. Koncentrat fibrynogenu

Ostatnio opublikowany przegląd systematyczny obejmujący cztery badania ( $n = 2154$ ) wykazał, że przedoperacyjne stężenie fibrynogenu jest słabym predyktorem krwawienia pooperacyjnego i może prowadzić do nieuzasadnionego leczenia u ponad 80% chorych [202]. Autorzy sugerują, aby za wartość graniczną uznać stężenie fibrynogenu wynoszące  $2,5 \text{ g l}^{-1}$ , co mogłoby zmniejszyć odsetek nieuzasadnionych interwencji. Inna metaanaliza obejmująca 20 badań również wykazała słabą/umiarkowaną korelację pomiędzy stężeniem fibrynogenu i krwawieniem pooperacyjnym. Autorzy sugerują, że konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań typu RCT, zanim będzie można formułować zalecenia dotyczące leczenia [11].

#### 9.1.2. TERAPIE MOŻLIWE DO ZASTOSOWANIA W CELU OPANOWANIA KRWAWIENIA ŚRODOPERACYJNEGO

Można rozważyć zastosowanie kwasu traneksamowego miejscowo do wnętrza klatki piersiowej w celu zmniejszenia pooperacyjnej utraty krwi po zabiegach kardiochirurgicznych. **2C**

W celu zmniejszenia utraty krwi w złożonych zabiegach kardiochirurgicznych zaleca się stosowanie koncentratów fibrynogenu, których dawkowanie powinno być oparte na wynikach VHA. **1B**

U chorych z trudnym do zahamowania krwawieniem podczas i po zabiegach kardiochirurgicznych można rozważyć zastosowanie rFVIIa po wyczerpaniu konwencjonalnych metod hamowania krwawienia. **2B**

##### 9.1.2.1. Heparyna

W ostatnio opublikowanym badaniu typu RCT u chorych poddawanych planowym operacjom zastawkowym ( $n = 38$ ) porównywano dawkowanie heparyny i protaminy oparte na przyłóżkowych systemach monitorowania hemostazy lub na podstawie tradycyjnego czasu ACT [203].

Wynik badania wykazał, że dawkowanie heparyny i protaminy na podstawie systemów monitorowania hemostazy zmniejszało występowanie masywnej utraty krwi w porównaniu z tradycyjnym podejściem (z użyciem ACT).

##### 9.1.2.2. Protamina

Autorzy ostatnio opublikowanego badania typu RCT z podwójnie ślepą próbą analizowali dawkowanie protaminy oparte na miareczkowaniu protamina–heparyna u chorych poddawanych zabiegom zastawkowym ( $n = 60$ ) [204]. Autorzy wykazali, że dawkowanie protaminy za pomocą dwukrotnego miareczkowania, pierwszego pod koniec CPB i drugiego 5 minut po pierwszej dawce protaminy, może zmniejszać pooperacyjną utratę krwi poprzez właściwy dobór dawki protaminy w stosunku do dawki heparyny.

#### 9.1.2.3. Terapia antyfibrynolityczna (kwas traneksamowy i kwas $\epsilon$ -aminokapronowy)

Ostatnio opublikowane badania przyniosły różne wyniki. W jednym badaniu retrospektywnym porównywano aprotyninę z EACA u kolejnych dzieci ( $n = 227$ ) poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym z zastosowaniem CPB [205]. Drenaż śródpiersiowy był istotnie większy w grupie EACA, chociaż nie przełożyło się to na zapotrzebowanie na produkty krwi. Analiza czułości wykazała niższą skuteczność EACA w porównaniu z aprotyniną. Wynik prospektywnego badania z randomizacją obejmującego kolejnych chorych dorosłych ( $n = 64$ ) poddawanych operacjom na aorcie piersiowej z zastosowaniem CPB wykazał, że zarówno EACA, jak i kwas traneksamowy były skuteczne w zmniejszeniu



pooperacyjnej utraty krwi [206]. Jednakże EACA istotnie zwiększał ryzyko uszkodzenia i niewydolności nerek, podczas gdy kwas traneksamowy zwiększał ryzyko napadów drgawkowych.

Dowody wskazujące na korzyści wynikające z zastosowania kwasu traneksamowego są mniej oczywiste w kardiochirurgii dziecięcej w porównaniu z kardiochirurgią dorosłych. Przegląd systematyczny oraz metaanaliza obejmująca osiem badań (n = 848) wykazały, że pomimo niewielkiego zmniejszenia odsetka przetoczeń u chorych przyjmujących kwas traneksamowy, jakość dowodów jest słaba i większość analizowanych populacji była zbyt heterogenna dla przeprowadzenia metaanalizy [207].

Nie wszystkie badania dały wyniki pozytywne. U chorych dorosłych poddawanych zabiegom zastawkowym w jednym prospektywnym, badaniu z randomizacją i podwójnie ślełą próbą i placebo (n = 90) porównywano kwas traneksamowy z aprotyniną w małej dawce oraz placebo [208]. Drenaż śródpiersiowy był istotnie mniejszy w grupie aprotyniny; ilość przetoczonych KKCz oraz KKP — istotnie mniejszy w grupie aprotyniny i kwasu traneksamowego w porównaniu z grupą kontrolną; liczba przetoczonych jednostek FFP była istotnie mniejsza jedynie w grupie przyjmującej aprotyninę. Autorzy wyciągnęli wniosek, że aprotynina w małej dawce zmniejszała utratę krwi skuteczniej niż kwas traneksamowy.

W prospektywnym badaniu klinicznym (n = 1182) analizowano skuteczność małych i średnich pojedynczych dawek kwasu traneksamowego podawanych do układu krążenia pozaustrojowego (odpowiednio 1 g i 5 g) oraz dawki średniej (3 g) plus wlewu ciągłego (dawka 15 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>) podczas planowych zabiegów kardiochirurgicznych [209]. Wynik nie wykazał istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu pooperacyjnej utraty krwi, autorzy wyciągnęli wniosek, że większe dawki nie były bardziej skuteczne niż pojedyncza mała dawka kwasu traneksamowego.

Kilka badań z randomizacją porównywało wlew ciągły kwasu traneksamowego w dużych i małych dawkach podczas operacji. Prospektywne, badanie z randomizacją i podwójnie ślełą próbą (n = 175) u chorych poddawanych operacjom zastawkowym porównywało kwas traneksamowy w małej dawce (dawka początkowa 10 mg kg<sup>-1</sup>, następnie wlew ciągły 2 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>, 40 mg do CPB) z dużą dawką (dawka początkowa 30 mg kg<sup>-1</sup>, wlew ciągły 16 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>, 2 mg kg<sup>-1</sup> do CPB) [210]. Potwierdzono w nim, że mniejsza dawka była tak samo skuteczna jak większa w zmniejszaniu pooperacyjnej utraty krwi. Autorzy kontrolne wieloośrodkowe badania z randomizacją i podwójnie ślełą próbą (n = 568) porównywali małą dawkę (dawka początkowa 10 mg kg<sup>-1</sup>, następnie wlew ciągły 1 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> do końca operacji) z dużą (dawka początkowa 30 mg kg<sup>-1</sup>, następnie wlew ciągły 16 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> do końca operacji) [211]. Nie wykaza-

no istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ogólnej liczby przetoczeń do 7 dni po operacji, ale większa dawka zmniejszała ilość traconej krwi, zapotrzebowanie na preparaty krwi i odsetek reoperacji. Małe pilotażowe RCT z podwójnie ślełą próbą (n = 33) porównywało małą (dawka początkowa 5 mg kg<sup>-1</sup>, następnie wlew ciągły 5 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>) i dużą dawkę (30 mg kg<sup>-1</sup>, następnie wlew ciągły 16 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>) oraz grupę kontrolną (chlorek sodu) [212]. Wykazano w nim brak różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do krwawienia lub fibrynolizy.

Kwas traneksamowy może być również stosowany miejscowo. Metaanaliza czterech badań typu RCT z podwójnie ślełą próbą (n = 371) analizujących jego miejscowe zastosowanie w kardiochirurgii wykazała istotne zmniejszenie utraty krwi do 24 godzin po zabiegu, ale nie zmniejszony odsetek przetoczeń [213]. Bardziej aktualne prospektywne badanie kontrolne z podwójnie ślełą próbą (n = 71) przyniosło podobne rezultaty — wyraźne zmniejszenie utraty krwi, nieistotne zmniejszenie odsetka przetoczeń KKCz, ale brak istotnych różnic w wykorzystaniu preparatów krwiopochodnych [214]. Jedno retrospektywne badanie obserwacyjne (n = 160) analizowało wpływ kwasu traneksamowego podanego dożylnie i miejscowo oraz zastosowanego jedynie dożylnie u chorych poddawanych zabiegom typu CABG [215]. Podanie kwasu traneksamowego dwiema drogami istotnie zmniejszało utratę krwi 3, 6 i 12 godzin po zabiegu, jednak autorzy zalecają przeprowadzenie badań typu RCT.

W opublikowanym ostatnio badaniu typu RCT z podwójnie ślełą próbą i placebo (n = 231), dorośli chorzy poddawani zabiegom typu OPCAB otrzymywali bolus kwasu traneksamowego w dawce 1 g, a następnie wlew ciągły w dawce 400 mg h<sup>-1</sup> w trakcie trwania zabiegu lub placebo (chlorek sodu) [216]. Wyniki wskazują na istotne zmniejszenie drenażu śródpiersiowego w 6 godzinie po zabiegu, odsetka przetoczeń KKCz oraz FFP, w porównaniu z grupą kontrolną. Miejscowe użycie EACA w zabiegach typu OPCAB analizowano w jednym z badań typu RCT (n = 26) z podwójnie ślełą próbą, które porównywało EACA z placebo; brakowało istotnych różnic w ilości traconej krwi lub zapotrzebowaniu na preparaty krwi [217].

#### 9.1.2.4. Allogeniczne produkty krwi (FFP, krwinki płytkowe i krioprecypitat)

Wynik jednego z małych badań prospektywnych (n = 13) wykazał, że krioprecypitat zwiększył stężenie fibrynogenu oraz jakość skrzepu zależną od fibryny u chorych poddawanych zabiegom na aorcie z zatrzymaniem krążenia w głębokiej hipotermii [218].

Wynik ostatnio opublikowanego prospektywnego badania obserwacyjnego o nazwie PLASMA-CARD (n = 967) wykazał brak korzystnego wpływu FFP na śmiertelność 30-dniową w kardiochirurgii [219]. Dane z innego badania

— retrospektywnej analizy 685 chorych sugerują, że autologiczne osocze bogatopłytkowe może stanowić skuteczną opcję hemostatyczną w chirurgii aorty. Zaobserwowano istotnie zmniejszoną liczbę przetoczeń krwi allogenicznej, jak również poważnych zdarzeń niepożądanych wśród chorych otrzymujących autologiczne osocze bogatopłytkowe w porównaniu z grupą kontrolną [220]. Potrzebne jest jednak przeprowadzenie dużego badania typu RCT, aby potwierdzić skuteczność tego typu osocza jako opcji hemostatycznej.

#### 9.1.2.5. Desmopresyna

W ostatnio opublikowanym badaniu typu RCT z podwójnie ślepą próbą (n = 102) analizowano wpływ DDAVP na pooperacyjną utratę krwi oraz agregację trombocytów [221]. Grupa badana otrzymywała podczas operacji lek w dawce  $0,3 \mu\text{g kg}^{-1}$ , a grupa kontrolna chlorek sodu. Wykazano istotnie zmniejszoną utratę krwi i ilość przetoczonego FFP do 6 godzin po zabiegu (czas działania leku) w grupie DDAVP. Po 24 godzinach brak było jednak istotnych różnic pomiędzy grupami. Nie zaobserwowano wpływu na agregację trombocytów ani liczbę przetoczonych KKCz lub KKP.

#### 9.1.2.6. Uzupełnianie czynników krzepnięcia

##### 9.1.2.6.1. Koncentrat czynnika XIII

Ostatnio opublikowane badanie wieloosrodkowe z podwójnie ślepą próbą i placebo (n = 409) badało wpływ wyrównywania stężenia czynnika XIII na odsetek przetoczeń pooperacyjnych u chorych po CABG [222]. Nie zaobserwowano żadnego wpływu na zapobieganie przetoczeniom, zapotrzebowanie na produkty krwi lub odsetek rewizji chirurgicznych.

##### 9.1.2.6.2. Koncentrat fibrynogenu

Dane z badania z randomizacją i podwójnie ślepą próbą z placebo u chorych poddawanych złożonym zabiegom kardiologicznym (n = 61) przeanalizowano ponownie pod kątem wpływu suplementacji fibrynogenu (na podstawie wyników testu FIBTEM) na krwawienie śródoperacyjne [223]. Wykazano, że koncentrat fibrynogenu był bardziej skuteczny w ograniczeniu utraty krwi w porównaniu z placebo lub pojedynczym podaniu FFP i KKP.

Koncentrat fibrynogenu porównano również z krioprecypitatem w badaniu z randomizacją (n = 63) u krwawiących dzieci poddawanych operacjom kardiologicznym z małym stężeniem fibrynogenu po CPB [224]. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy preparatami, a autorzy sformułowali wniosek, że koncentrat fibrynogenu jest tak samo dobrze tolerowany i skuteczny jak krioprecypitat w celu kontrolowania krwawienia do 48 godzin po zabiegu. Nie wszystkie wyniki badań wykazały korzyści z zastosowania koncentratu fibrynogenu. W jednym z dużych, retrospek-

tywnych badań obserwacyjnych (n = 1075) analizującym zastosowanie fibrynogenu w złożonych zabiegach kardiologicznych nie wykazano wpływu na utratę krwi lub odsetka przetoczeń, ale również ryzyko działań niepożądanych nie było wyższe [225]. Autorzy uważają, że mała dawka oraz późne podanie mogły wpłynąć na wyniki i rozpoczęli prace nad badaniem typu RCT dotyczącym tego tematu.

##### 9.1.2.6.3. Koncentrat czynników zespołu protrombiny

Wynik małego badania prospektywnego (n = 14) wykazał, że pojedyncza dawka dostępnego komercyjnie preparatu PCC zmniejszała krwawienie pooperacyjne i odsetek przetoczeń KKCz w populacji pediatrycznych chorych kardiologicznych [226]. Inne badanie prospektywne przeprowadzone u chorych kardiologicznych (n = 25) analizowało preparat PCC zawierający niewielkie ilości czynnika VIIa i wykazało, że preparat ten istotnie zmniejsza zapotrzebowanie na FFP oraz KKP [227]. Jedno badanie retrospektywne (n = 168) porównało skuteczność FEIBA oraz rFVIIa [228]. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy tymi dwoma środkami hemostatycznymi w odniesieniu do chorobowości i śmiertelności. Odsetek przetoczeń KKP był wyższy u chorych otrzymujących rFVIIa, poza tym nie odnotowano innych różnic w zapotrzebowaniu na przetoczenia.

##### 9.1.2.6.4. Rekombinowany aktywny czynnik VII

Wynik ostatnio opublikowanego badania typu RCT porównującego grupę chorych CABG otrzymujących rFVIIa po wyjściu z CPB (n = 30) z grupą kontrolną wykazał istotnie zmniejszony drenaż śródpiersiowy oraz zapotrzebowanie na przetoczenia w grupie badanej [229]. Autorzy podkreślają konieczność przeprowadzenia większych badań typu RCT. Bardzo niewiele nowych danych dotyczy dawkowania, ale w jednym z badań retrospektywnych (n = 69) porównano dawkowanie i skuteczność pomiędzy chorymi dorosłymi i dziećmi, a także pomiędzy podażą śródoperacyjną i pooperacyjną [230]. Podanie profilaktyczne było bardziej skuteczne, a dorośli wymagali zastosowania znacznie mniejszej dawki na kilogram niż dzieci, z powodu krótszego okresu półtrwania czynnika u dzieci.

Chociaż rFVIIa jest skuteczny w zmniejszaniu krwawienia okołoperacyjnego, niektóre dane wskazują na możliwość zwiększania chorobowości i śmiertelności. Wynik retrospektywnego badania jednoosrodkowego (n = 16) u chorych pediatrycznych otrzymujących rFVIIa śródoperacyjnie lub pooperacyjnie wykazało 56-procentową śmiertelność, która była związana z powikłaniami neurologicznymi, krwotocznymi i septycznymi [231]. W obserwacyjnym badaniu kliniczno-kontrolnym z grupą otrzymującą rFVIIa (n = 144) śródoperacyjnie lub pooperacyjnie, i przyporządkowaną grupą kontrolną (n = 359), śmiertelność szpitalna u chorych otrzymujących rFVIIa wy-

nosiła 40%, w grupie kontrolnej — 18% [232]. Powikłania nerkowe były również częstsze w grupie otrzymującej rFVIIa (odpowiednio 31 i 17%).

#### 9.1.2.6.5. Antytrombina

Przegląd systematyczny [56] porównujący zastosowanie antytrombiny i FFP w leczeniu chorych z opornością na heparynę wykazał mniejsze ryzyko TRALI, wyższą skuteczność i mniejszą objętość przetoczenia w odniesieniu do antytrombiny. Niewiele było jednak dowodów wysokiej jakości, gdyż wzięto pod uwagę tylko 3 opisy przypadków, jedno badanie typu RCT oraz jedną analizę retrospektywną.

#### 9.1.2.6.6. Czynniki IX

Wynik badania retrospektywnego obejmującego 11 chorych otrzymujących 35 µg kg<sup>-1</sup> i grupę kontrolną wykazał, że czynnik IX powodował istotne zmniejszenie drenażu śródpiersiowego, ale nie miało to istotnego wpływu na zużycie produktów krwi [233].

#### 9.1.2.7. Uszczelniacz fibrynowy (klej fibrynowy)

W ostatnio opublikowanym badaniu prospektywnym z randomizacją (n = 42) porównano skuteczność hemostatyczną gąbki chirurgicznej zawierającej trombinę i fibrynogen z konwencjonalnym postępowaniem w populacji chorych kardiotorakochirurgicznych [234]. Autorzy zaobserwowali zmniejszoną liczbę przetoczeń KKCz w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, ale nie wykazano zmniejszenia śródoperacyjnej lub pooperacyjnej utraty krwi.

#### 9.1.3. TERAPIE WPŁYWAJĄCE NA KRWAWIENIE W OKRESIE POOPERACYJNYM

We wczesnym okresie pooperacyjnym można rozpocząć podaż ASA lub kłopidogrelu bez zwiększania ryzyka krwawienia pooperacyjnego. **2C**

#### 9.1.4. DOWODY NAUKOWE NA ZASTOSOWANIE ALGORYTMÓW LECZENIA HEMOSTATYCZNEGO W KARDIOCHIRURGII

Zaleca się stosowanie algorytmów leczenia krwawienia opartych na testach VHA, które uwzględniają wartości graniczne dla poszczególnych interwencji. **1B**

Najbardziej aktualny przegląd systematyczny obejmujący 12 badań (n = 6835) wykazał zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje u chorych, u których leczenie prowadzono na podstawie TEG lub ROTEM [48]. Liczba przetoczonych jednostek FFP, KKP i KKCz była mniejsza; mogło to być spowodowane bardziej restrykcyjną terapią opartą na TEG/ROTEM w porównaniu z grupą kontrolną, albo grupą kontrolną stosującą podejście zbyt liberalne. Autorzy podkreślają, że

w dalszym ciągu brakuje danych uzasadniających stosowanie algorytmów postępowania opartych na TEG/ROTEM.

Wyniki dwóch badań typu RCT opublikowanych w 2015 roku wykazały, że zastosowanie testów przyłóżkowych w okresie przedoperacyjnym i śródoperacyjnym może zmniejszać zapotrzebowanie na produkty krwi. Jedno badanie typu RCT (n = 249) było przeprowadzone u chorych poddawanych CABG [235]. Przedoperacyjne monitorowanie funkcji płytek krwi zastosowano w grupie kontrolnej oraz w dwóch grupach badanych: w jednej zastosowano agregometrię (MEA, *multiple electrode aggregometry*), w drugiej TEG Platelet Mapping. Wykazano istotne zmniejszenie ilości przetaczanych produktów krwi w grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną. Autorzy wykazali również większy efekt u chorych leczonych antagonistą receptora ADP w ciągu 5 dni przed operacją. Wynik innego badania typu RCT przeprowadzonego w populacji chorych pediatrycznych (n = 100) wykazał, że śródoperacyjne zastosowanie ROTEM (EXTEM A10 i FIBTEM A10) istotnie zmniejszało pooperacyjną utratę krwi oraz liczbę przetoczonych KKCz, zarówno pooperacyjnie jak i trakcie pobytu na OIT [41]. Ponadto dwa badania obserwacyjne wykazały istotne zmniejszenie zapotrzebowania na produkty krwi, odpowiednio po wprowadzeniu algorytmu użycia produktów krwi oraz algorytmu leczenia opartego na testach przyłóżkowych [236, 237].

## 9.2. CHIRURGIA GINEKOLOGICZNA (NIEPOŁOŻNICZA)

### 9.2.1. LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI W OKRESIE OKOŁOPERACYJNYM

#### 9.2.1.1. Zmniejszenie odsetka przetoczeń w operacjach ginekologicznych

Nie powinno się stosować hemodylucji normowolemicznej, ponieważ postępowanie to nie zmniejsza liczby przetoczeń. **2B**

#### 9.2.1.2. Zasadność stosowania odzyskiwania krwi z pola operacyjnego w operacjach ginekologicznych

Odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego może zmniejszać liczbę przetoczeń w chirurgii ginekologicznej (włączając chirurgię onkologiczną). **B**

#### 9.2.1.3. Zasadność stosowania preparatów żelaza lub erytropoetyny do wyrównywania okołoperacyjnej niedokrwistości

Warto rozważyć przedoperacyjną podaż dożylnych preparatów żelaza w celu zmniejszenia liczby przetoczeń u chorych onkologicznych z niedokrwistością poddawanych chemioterapii. **2B**

Można rozważyć przedoperacyjną podaż dożylnych preparatów żelaza u pacjentek z obfitym krwawieniem miesięcznym. **2B**

## 9.2.2. MONITOROWANIE FUNKCJI UKŁADU KRZEPNIĘCIA I LECZENIE ZABURZEŃ KRZEPNIĘCIA

### 9.2.2.1. Wskazania do terapii antyfibrynolitycznej (kwasu traneksamowego)

Kwas traneksamowy może zmniejszać krwawienie okołoperacyjne u pacjentek z rakiem. **C**

## 9.3. KRWAWIENIE POŁOŻNICZE

### 9.3.1. LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI PO PORODZIE

Niedokrwistość występuje u 29% ciężarnych w trzecim trymestrze ciąży [238]. Krwotok poporodowy jest głównym czynnikiem ryzyka ciężkiej anemii poporodowej [239], ale przetoczenia preparatów krwi w okresie okołoporodowym może wylać poród [240–242]. W rozdziale tym zostanie dokonana próba odpowiedzi na pytanie, czy wyrównywanie niedokrwistości powinno stanowić element leczenia krwotoku położniczego. Przeanalizowane zostaną też dostępne opcje terapeutyczne.

Zagadnienia związane z krwotokiem poporodowym obejmujące jego diagnostykę, postępowanie w atonii i w przypadku pozostawionych fragmentów tkanki łożyskowej, embolizacją tętnic macicznych itp. pozostają poza zakresem niniejszych wytycznych. Autorzy polecają inne, oparte na dowodach naukowych, zalecenia, na przykład wytyczne WHO dotyczące postępowania w krwotoku poporodowym [243].

#### 9.3.1.1. Wartości progowe dla przetoczeń KKCz w położnictwie

Zaleca się, aby PPH był leczony przez wielospecjalistyczny zespół. **1C**

W krwotoku położniczym zastosowanie powinien mieć wielostopniowy protokół postępowania obejmujący leki obkurczające macicę, interwencje chirurgiczne i/lub wewnętrzzaczyniowe oraz leki hemostatyczne. **1B**

Zasadnicze znaczenie ma świadomość ryzyka wystąpienia masywnego krwotoku położniczego oraz jego wczesne rozpoznanie. **C**

Pacjentki z rozpoznaniem łożyskiem wrosniętym powinny pozostawać pod opieką zespołu wielospecjalistycznego. **2C**

#### 9.3.1.2. Zasadność odzyskiwania krwi z pola operacyjnego w położnictwie

W położnictwie odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego można zastosować pod warunkiem wdrożenia środków zapobiegających izoimmunizacji czynnikiem Rh. **C**

Odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego podczas cesarskiego cięcia może zmniejszyć częstość przetoczeń i czas pobytu w szpitalu. **2B**

#### 9.3.1.3. Dożylne preparaty żelaza lub erytropoetyna w leczeniu poporodowej niedokrwistości

Dożylne preparaty żelaza zmniejszają uczucie zmęczenia 4, 8 oraz 12 tygodni po porodzie. **B**

Krwotok poporodowy powinien być leczony natychmiast. Późne rozpoznanie oraz leczenie ostrego krwotoku jest wiodącą przyczyną zgonu położnic i tak zwanych 'near misses' [244]. Interwencja według protokołu wymaga łatwego dostępu do produktów krwi [245, 246]. Niedopowiednia wartość hematokrytu podczas ostrej fazy PPH wiąże się z uszkodzeniem narządowym [247, 248].

Liczba przetoczeń krwi wzrosła istotnie w ciągu ostatniej dekady [249]. Choć nie odnaleziono żadnych badań dotyczących wartości granicznych dla przetoczeń krwi w zagrożającym życiu PPH, zaobserwowano stosowanie wartości granicznej Hb 8,1 g dl<sup>-1</sup>, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie 7 do 8 g dl<sup>-1</sup> [250]. W badaniu dotyczącym francuskich oddziałów położniczych, u znacznego odsetka kobiet z bardzo małym stężeniem hemoglobiny w następstwie PPH nie przetoczono jednak KKCz [251].

Stężenie hemoglobiny korelowało z jakością życia związaną ze zdrowiem (wydolność fizyczna) w pierwszym tygodniu po porodzie. Mimo tego transfuzja u chorych z małym stężeniem hemoglobiny bez oznak niedokrwistości ma niewielki wpływ na uczucie zmęczenia [252, 253]. W tym kontekście strategia restrykcyjna (wartość graniczna dla stężenia hemoglobiny 7 g dl<sup>-1</sup>) wydaje się dobrze tolerowana i uzasadniona.

#### 9.3.1.4. Zasadność odzyskiwania krwi z pola operacyjnego w położnictwie

Okołoperacyjne odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego w położnictwie nie jest szeroko stosowane ze względu na trudności natury technicznej oraz brak szkoleń dla personelu [254]. Rutynowe odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego podczas krwotoku położniczego wiąże się z większą ilością odzyskiwanej krwi, a koszty mogą się częściowo zwrócić poprzez zmniejszone zużycie allogenicznych produktów krwi [255].

#### 9.3.1.5. Dożylne preparaty żelaza lub erytropoetyna w leczeniu niedokrwistości poporodowej

Dla utrzymania odpowiedniego stężenia hemoglobiny potrzeba środków alternatywnych do krwi. Pacjentki z umiarkowaną (Hb < 9,5 g dl<sup>-1</sup>) i ciężką (Hb < 8,5 g dl<sup>-1</sup>) niedokrwistością mogą odnieść korzyść ze stosowania dożylnych preparatów żelaza, które zapewniają odbudowę krwinek w krótszym czasie w porównaniu z preparatami doustnymi [256].

## 9.3.2. KRWOTOK OKOŁOPORODOWY: MONITOROWANIE UKŁADU KRZEPNIĘCIA I POSTĘPOWANIE

### 9.3.2.1. Oznaczenie stężenia fibrynogenu

Można rozważyć oznaczenie stężenia fibrynogenu u krwawiących położnic, ponieważ stężenie poniżej 2 g l<sup>-1</sup> może identyfikować pacjentki zagrożone masywnym krwotokiem położniczym. **2B**

Stężenie fibrynogenu spada proporcjonalnie do utraty krwi i może służyć jako marker upośledzenia hemostazy [257, 258]. Funkcjonalne parametry dotyczące fibrynogenu, takie jak FIBTEM MCF oraz FIBTEM A5 również wydają się korelować z chorobowością oraz zapotrzebowaniem na KKCz podczas PPH [259, 260]. Nie wiadomo jednak, czy małe stężenie fibrynogenu *per se*, czy upośledzona sprężystość skrzepu fibrynowego prowadzi do PPH, czy tylko odzwierciedla ciężkość krwotoku i konieczność działań resuscytacyjnych [259]. Ocena stężenia fibrynogenu na początku porodu ma mniejszą wartość predykcyjną [261, 262]. Stężenie fibrynogenu koreluje z szacowaną utratą krwi, maksymalną amplitudą w teście TEG (kaolin) [263, 264] FIBTEM MCF oraz FIBTEM A5 [265].

#### 9.3.2.2. Liczba płytek krwi

Spadek liczby płytek krwi lub liczba płytek krwi poniżej  $100 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$  na początku porodu, zwłaszcza z towarzyszącym stężeniem fibrynogenu poniżej  $2,9 \text{ g l}^{-1}$ , może wskazywać na zwiększone ryzyko krwotoku położniczego. **C**

Mała liczba płytek krwi jest związana ze zwiększonym odsetkiem przetoczeń KKCz oraz FFP [266]. Do czasu, kiedy utrata krwi sięga 2000 ml, liczba płytek krwi jest istotnie zmniejszona [263].

#### 9.3.2.3. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji i czas protrombinowy

We wczesnym okresie porodu aPTT oraz PT mają słabą wartość prognostyczną w odniesieniu do krwotoku położniczego. **C**

Czasy aPTT i PT wykazują małą, ale istotną korelację z szacowaną utratą krwi podczas PPH [267, 268].

#### 9.3.2.4. Testy wiskoelastyczne krzepnięcia (VHA)

Testy VHA mogą służyć do wykrywania koagulopatii położniczej. **B**

Wyniki uzyskane za pomocą testów VHA dostępne są 5–15 minut szybciej niż klasyczne testy laboratoryjne [264]. FIBTEM, przyłóżkowy test tromboelastometryczny oceny jakości skrzepu fibrynowego, może wskazywać na niedobór fibrynogenu jako przyczynę zmniejszonej sprężystości skrzepu [269, 270]. Wartość MCF (*maximum clot firmness*, maksymalna spójność skrzepu) w teście FIBTEM znacząco obniża się w przebiegu PPH [270, 271].

Maksymalna amplituda w teście kaolin-TEG koreluje z szacunkową utratą krwi oraz stężeniem fibrynogenu [263, 264]. Kiedy utrata krwi sięga 2000 ml, TEG wskazuje zmniejszoną amplitudę maksymalną, upośledzone powstawanie skrzepu (wydłużony czas r) oraz zmniejszoną aktywność fibrynolityczną (LY30%) [263, 264].

Pomiary tromboelastometryczne pozwalają na rozpoznanie nadkrzepliwości występującej u zdrowych ciężarnych [272, 273], podczas cesarskiego cięcia [274, 275], w stanie przedrzucawkowym i zespole HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*), jak i w innych przypadkach upośledzonej hemostazy [276]. Pomiary te dają możliwość szybkiego rozpoznania nadmiernej fibrynolizy i prowadzenia terapii celowanej obejmującej kwas traneksamowy, koncentrat fibrynogenu, PCC, FFP i KKP [263].

#### 9.3.2.5. Nadmierna fibrynoliza

Stężenie produktów degradacji fibryny (D-dimerów) może wzrastać podczas PPH [277], ale niewiele jest dowodów wskazujących na nadmierną fibrynolizę podczas ciężkiego PPH w porównaniu z PPH o łagodnym przebiegu [263].

#### 9.3.3. LECZENIE HEMOSTATYCZNE W KRWOTOKU POŁOŻNICZYM

Przetaczanie FFP, KKP i krioprecypitatu może odzwierciedlać ciężkość krwotoku oraz zapotrzebowania na KKCz [278]. Algorytm postępowania w krwotoku położniczym [279] sugeruje przetoczenie FFP przy wartości INR powyżej 1,5; KKP — przy liczbie płytek poniżej  $25 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$ ; krioprecypitatu — przy stężeniu fibrynogenu poniżej  $100 \text{ mg dl}^{-1}$ . Wyraźny stosunek przetoczeń KKCz: FFP wiąże się z rzadszym stosowaniem zaawansowanych procedur interwencyjnych do hamowania krwotoku poporodowego [280].

Nadciśnienie w przebiegu ciąży wydaje się zwiększać ryzyko TRALI u chorych wymagających przetoczeń po porodzie [281, 282].

#### 9.3.3.1. Wskazania do substytucji fibrynogenu preparatem koncentratu fibrynogenu lub krioprecypitatem

Nie zaleca się profilaktycznej suplementacji fibrynogenu, jednak podczas utrzymującego się krwotoku położniczego z hipofibrynogenią zaleca się jego suplementację. **1C**

U pacjentek w ciąży stężenie fibrynogenu jest zwykle zwiększone (średnio  $5 \text{ g l}^{-1}$ ), jednak obecnie nie jest wiadomo, czy wartości graniczne fibrynogenu na poziomie 1,5 do  $2 \text{ g l}^{-1}$  powinny być stosowane w położnictwie [283–285]. Aktywność fibrynogenu może być upośledzona przez rozcieńczenie, miejscowe lub uogólnione zużycie [286]. Położnicza przyczyna krwotoku powinna sugerować upośledzoną hemostazę [287]. Wartości graniczne dla substytucji fibrynogenu mieszczą się w przedziale 1 do  $2 \text{ g l}^{-1}$  a dla testu FIBTEM A5 wynoszą poniżej 12 mm, średnia dawka koncentratu fibrynogenu wynosi 2 do  $4 \text{ g}$  [265, 284, 288]. Jedno badanie retrospektywne sugeruje, że koncentrat fibrynogenu jest równie skuteczny w leczeniu hipofibrynogenemii jak krioprecypitat, ale można go szybciej podać [289, 290].

W badaniu typu RCT obejmującym pacjentki z krwotokiem poporodowym, wczesne profilaktyczne podanie 2 g koncentratu fibrynogenu, przy średniej szacunkowej utracie krwi 1500 ml i prawidłowym stężeniu fibrynogenu, nie przynosiło korzyści w porównaniu z placebo [285, 291]. Substytucja fibrynogenu na podstawie testu FIBTEM może poprawiać wyniki leczenia [288, 292].

Nie zaobserwowano poważnych działań nieporządkanych po podaniu koncentratu fibrynogenu w położnictwie [285].

#### 9.3.3.2. Prowadzenie leczenia w krwotoku położniczym

W masywnym krwotoku położniczym można rozważyć zastosowanie protokołu opartego na wynikach testów VHA. **2C**

#### 9.3.3.3. Wskazania do stosowania leków antyfibrynolitycznych (kwas traneksamowy) w położnictwie

Można rozważyć zastosowanie kwasu traneksamowego przed cesarskim cięciem i oraz w przypadku krwawienia przedporodowego. **2B**

W krwotoku położniczym zaleca się podać kwasu traneksamowego w dawce 1 g dożylnie tak szybko, jak jest to możliwe, co dawkę można powtórzyć, jeżeli krwawienie nie ustępuje. **1B**

Fibrynoliza jest zmniejszona w ciąży [263, 264], jednak nieprawidłowa fibrynoliza wiąże się z powikłaniami, na przykład odklejeniem łożyska z krwawieniem przedporodowym [293].

Terapia antyfibrynolityczna stosowana profilaktycznie w porodzie drogami natury [294] lub cesarskim cięciu, lub w trakcie nieustępującego krwawienia poporodowego [295], może zapobiegać tym powikłaniom. Wynik ostatnio opublikowanego badania typu RCT wykazał, że podanie kwasu traneksamowego przed cięciem cesarskim może zmniejszać okołoporodową utratę krwi [296].

Kwas traneksamowy zmniejsza utratę krwi, czas trwania krwawienia oraz najprawdopodobniej zapotrzebowanie na produkty krwi podczas PPH [297–300]. W ostatnio opublikowanej metaanalizie tylko kilka wyników badań wskazywało na występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych i drgawek; niepożądane działania żołądkowo-jelitowe były częstsze u chorych przyjmujących kwas traneksamowy w porównaniu z placebo [300].

#### 9.3.3.4. Wskazania do zastosowania koncentratów innych czynników krzepnięcia (koncentrat zespołu czynników protrombiny i koncentrat czynnika XIII)

W dwóch przypadkach zatoru płynem owodniowym, zadawalająca hemostaza została osiągnięta poprzez terapię celowaną opartą na wynikach badania tromboelastograficznego, która obejmowała kwas traneksamowy, koncentratu

fibrynogenu, KKP i PCC a także KKCz i FFP w stosunku 1:1, oraz rFVIIa [301].

#### 9.3.3.5. Wskazania do zastosowania rFVIIa

Rekombinowany aktywny czynnik VII obok tamponady macicy, szwów zaciskających na macicę, podwiązania naczyń macicznych i interwencyjnej radiologicznej, należy do terapii hemostatycznej drugiego rzutu [302]. Opisy przypadków [303–305] i badania retrospektywne [302, 306–309] wspierają pozarejestrowane (*off-label*) zastosowanie rFVIIa w ciężkim krwotoku położniczym z zaburzeniami krzepnięcia.

Badanie typu RCT wykazało zmniejszone zapotrzebowanie na terapie interwencyjne po podaniu 60 µg rFVIIa w celu leczenia krwotoku poporodowego, ale również zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u 1 z 20 chorych [310].

## 9.4. CHIRURGIA ORTOPEDYCZNA I NEUROCHIRURGIA

### 9.4.1. RYZYKO KRWAWIENIA Z POWODU WCZEŚNIEJ WYSTĘPUJĄCYCH ZABURZEŃ KRZEPNIĘCIA I PRZYJMOWANYCH LEKÓW

Planowe zabiegi ortopedyczne przeprowadzane po implantacji stentów wieńcowych mogą prowadzić do stanu zwiększonej krzepliwości krwi i zwiększać ryzyko zakrzepicy w stencie. Aby zminimalizować ryzyko zakrzepowe, planowe zabiegi ortopedyczne należy odroczyć na minimum 4 tygodnie, a optymalnie na 3 miesiące po implantacji stentów metalowych (BMS) oraz na 12 miesięcy po implantacji stentów powlekanych lekiem (DES) [311, 312].

### 9.4.2. BADANIA PRZESIEWOWE UŁATWIAJĄCE PRZEWIDYWANIE KRWAWIENIA W ORTOPEDII I NEUROCHIRURGII

Upośledzona funkcja płytek krwi związana jest z wczesnym tworzeniem się krwiaka, częstszym krwawieniem dokomorowym oraz gorszymi wynikami leczenia po 3 miesiącach od wystąpienia ICH. **C**

Małopłytkowość, niskie stężenie fibrynogenu oraz niedobór czynnika XIII przewidują wystąpienie powikłań krwotocznych w krwotoku śródmózgowym, chirurgii wewnątrzczaszkowej i rozległych zabiegach dotyczących kręgosłupa, zwłaszcza gdy występują łącznie. **C**

### 9.4.3. LEKI ANTYFIBRYNOLITYCZNE

Istnieje coraz więcej danych dotyczących korzystnego działania kwasu traneksamowego w zmniejszaniu okołoperacyjnej utraty krwi, odsetka przetoczeń krwi allogenicznej i związanych z nimi kosztów podczas dużych zabiegów ortopedycznych, takich jak całkowita wymiana stawu biodrowego lub kolanowego, zabiegi dotyczące kręgosłupa [313–326].

Kwas traneksamowy nie jest jednak wskazany u chorych z nadwrażliwością lub uczuleniem na lek, zakrzepicą żylną lub tętniczą w wywiadzie, trombofilią, chorobą wieńcową, ostrą niewydolnością nerek lub krwawieniem podpajęczynówkowym, lub u chorych z dragawkami lub padaczką w wywiadzie [327].

Pojawia się coraz więcej danych wskazujących na korzystne działanie kwasu transksamowego zastosowanego miejscowo w zmniejszaniu odsetka przetoczeń krwi u chorych poddawanych wymianie stawu biodrowego i kolanowego [315, 328–333].

#### 9.4.4. KONCENTRAT CZYNNIKÓW ZESPOŁU PROTROMBINY I NIEZALEŻNE OD WITAMINY K DOUSTNE LEKI PRZECIWKAZRZEPOWE

W zagrażającym życiu krwawieniu lub ICH u chorych przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy VKA, przy INR powyżej 1,5 wytyczne zalecają preferencyjną podaż czteroczynnikowego PCC w stosunku do FFP lub rFVIIa w celu natychmiastowej normalizacji INR, z jednoczesnym podaniem witaminy K (5 do 10 mg w powolnym wlewie dożylnym) [334–338]. Zasadniczo początkowe dawki PCC stosowane w sytuacji zagrażającego życiu krwawieniu spowodowanego VKA, mieszczą się w przedziale 25–50 j.m. kg<sup>-1</sup> [388].

W porównaniu z innymi strategiami odwracającymi, czteroczynnikowy PCC zapewnia szybszą, bardziej kontrolowaną normalizację INR oraz lepszą kontrolę krwawienia niż FFP z dobrym profilem bezpieczeństwa [339–344].

Ponieważ powikłania zakrzepowo-zatorowe po podaży PCC wiązano z dużymi dawkami, ponowne dawki PCC powinno podać się po kontroli INR; jeżeli INR jest poniżej 1,5, nie powinno się stosować kolejnej dawki PCC, ale należy również uwzględnić obraz kliniczny [345].

Aktywowane PCC nie powinny być stosowane do szybkiego odwracania działania przeciwzakrzepowego VKA, nawet w sytuacjach pilnych. Ich użycie powinno się ograniczać do hamowania krwotoków, ich zapobieganiu, zmniejszaniu częstości epizodów krwawienia u chorych z rozpoznaną hemofilią A i B z inhibitorami czynników VIII lub IX.

Krwotok śródmózgowy jest stanem nagłym. Szybka diagnoza i postępowanie ukierunkowane na ograniczenie ekspansji krwiaka jest najistotniejsze, ponieważ pogorszenie stanu klinicznego często występuje w pierwszych kilku godzinach po wystąpieniu ICH. Pacjenci przyjmujący VKA są szczególnie narażeni na ICH, wyniki ich leczenia są gorsze niż u chorych nieprzyjmujących antykoagulantów [346]. Gorsze wyniki leczenia wynikają z objętości krwiaka i szybkości jego narastania. Ogólne zalecenie mówi o jak najszybszym odwróceniu działania przeciwzakrzepowego VKA.

Do szybkiej normalizacji INR, preparaty PCC stosuje się preferencyjnie w stosunku do FFP, co poprawia hemo-

stazę i stężenie zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia [347, 348].

Bezpośrednie doustne antykoagulanty (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban lub edoksaban) mogą nasilać krwawienie chirurgiczne. W operacjach ortopedycznych są one wskazane jako profikatyka powikłań zakrzepowozatorowych w wybranych procedurach (alloplastyka stawu biodrowego lub kolanowego) i podawane są we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Chciaż niektóre antidota znajdują się na zaawansowanych etapach produkcji [349, 350], nie są ogólne dostępne w praktyce klinicznej. Czteroskładnikowy PCC, aktywowany PCC i rFVIIa były stosowane w celu odwrócenia działania DOAC [351–354]. Istnieje jednak niewiele danych świadczących o ich przydatności, brak również danych dotyczących dawki i ryzyka zakrzepowozatorowego. W niektórych badaniach na zwierzętach i badaniach *ex vivo* preparaty te poprawiały parametry krzepnięcia i/lub zmniejszały krwawienie [351, 355–362]. W przypadku zagrażającego życiu krwawienia lub ICH nie jest jasne, czy podaż tych silnie działających środków hemostatycznych byłaby skuteczna w praktyce klinicznej [363–365], ponieważ normalizacja parametrów krzepnięcia niekoniecznie przekłada się na kontrolę krwawienia [349]. Inną opcją w przypadku krwawienia u chorych przyjmujących dabigatran jest hemodializa [365, 366].

### 9.5. CHIRURGIA DZIECIĘCA

#### 9.5.1. MONITOROWANIE UKŁADU KRZEPNIĘCIA

Sugeruje się stosowanie probówek niskoobjętościowych w celu oznaczenia klasycznych parametrów krzepnięcia oraz testów VHA. **2C**

Istnieje coraz więcej dowodów naukowych uzasadniających zastosowanie testów VHA w leczeniu zaburzeń krzepnięcia u chorych pediatrycznych, włączając w to trzy badania typu RCT [41, 51, 212, 367–378]. Nakayama i wsp. [41] podzielili populację 100 dzieci poddawanych operacjom kardiologicznym na grupę, w której zastosowano algorytm oparty na wynikach ROTEM, oraz grupę, gdzie zastosowano leczenie rutynowe oparte na klasycznych laboratoryjnych testach krzepnięcia. Zastosowanie algorytmu wykorzystującego ROTEM istotnie zmniejszyło drenaż śródpiersiowy po 12 i 24 godzinach po operacji. Chciaż nie zaobserwowano istotnych różnic w ogólnej liczbie przetoczonych produktów krwi, algorytm oparty na ROTEM był związany z większą liczbą zużytych śródoperacyjnie produktów krwi oraz mniejszą liczbą przetoczeń w okresie pooperacyjnym. Te wyniki potwierdzają, że ROTEM umożliwia wcześniejsze leczenie koagulopatii, co prowadzi do ograniczenia krwawienia pooperacyjnego.

### 9.5.2. RESUSCYTACJA PŁYNOWA

U krwawiących dzieci zaleca się stosowanie płynów izotonicznych oraz zbilansowanych. **1C**

Ostatnio opublikowane wyniki badań sugerują, że śródoperacyjny dodatni bilans płynowy może prowadzić do przeciążenia płynami w okresie pooperacyjnym, co, jak wykazano, istotnie wpływa na wyniki leczenia [379–381]. Chciaż większość z tych badań była przeprowadzona u dzieci poddawanych operacjom kardiologicznym, powinno się unikać przewodnienia we wszystkich sytuacjach klinicznych; podaż płynów oraz bilans płynowy powinny być ostrożnie monitorowane.

### 9.5.3. PRZETACZANIE MASY ERYTOCYTARNEJ

Z wyjątkiem wcześniaków oraz noworodków z sinicą, docelowym stężeniem hemoglobiny u krwawiących dzieci jest wartość 7 do 9 g dl<sup>-1</sup>. **C**

### 9.5.4. KONCENTRATY CZYNNIKÓW KRZEPNIĘCIA

#### 9.5.4.1. Koncentrat fibrynogenu

Koncentrat fibrynogenu podany śródoperacyjnie (50 mg kg<sup>-1</sup>) był skutecznym w leczeniu hipofibrynogenemii (maksymalna sprężystość skrzepu ≤ 7 mm w teście ROTEM FIBTEM) podczas dużych zabiegów chirurgicznych u dzieci [367, 372, 378]. Nie udało się jednak określić wartości granicznych dla substytucji fibrynogenu ani dawki koniecznej do osiągnięcia docelowego stężenia fibrynogenu.

Osocze świeżo mrożone może nie zapewnić wystarczającego wzrostu stężenia fibrynogenu, przy czym żeby uzyskać istotny wzrost stężenia fibrynogenu, należy przetoczyć minimum 20 do 30 ml kg<sup>-1</sup> [382]. Brakuje badań oceniających wpływ FFP na stężenie fibrynogenu u dzieci.

#### 9.5.4.2. Leki antyfibrynolityczne

Z danych farmakokinetycznych wynika, że początkowa dawka kwasu traneksamowego 10 mg kg<sup>-1</sup> podana w ciągu 15 minut, a następnie wlew ciągły w dawce 5 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> są wystarczające, aby zapewnić właściwe stężenie w osoczu podczas operacji obejmujących kości pokrywy czaszki [383]. Potrzebne są jednak dalsze badania typu RCT, aby potwierdzić skuteczność tego dawkowania. W opublikowanym ostatnio badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u noworodków i dzieci poddawanych zabiegom kardiologicznym, zaleca się różne schematy dawkowania oparte na wieku chorego oraz docelowych stężeniach osoczowe leku [384]. Jako że minimalne stężenie osoczowe konieczne do całkowitego zahamowania fibrynolizy w różnych dziedzinach chirurgicznych nie jest znane, potrzebne są kolejne badania, zanim będzie można zalecić optymalne schematy dawkowania oparte na farmakokinetyce i farmakodynamice leków [385].

## 9.6. CHIRURGIA PRZEWODU POKARMOWEGO I TRANSPLANTACYJNA

### 9.6.1. ZASADNOŚĆ KORYGOWANIA PRZED ZABIEGAMI

#### INWAZYJNYMI ZABURZENIAMI KRZEPNIĘCIA ZWIĄZANYCH Z CLD

##### 9.6.1.1. Dowody na równowagę hemostazy w CLD

Pomimo wartości PT, aPTT i INR wskazujących na koagulopatię w CLD, globalne testy krzepnięcia (tworzenie trombiny oraz tromboelastometria/tromboelastografia) wskazują, że układ krzepnięcia pozostaje w równowadze w stabilnej CLD. **C**

##### 9.6.1.2. Dowody na odzwierciedlanie przez INR ryzyka

krwawienia u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby U chorych z przewlekłą chorobą wątroby łagodnej/umiarkowanej wydłużenie PT i INR w okresie przedoperacyjnym nie wpływa na zwiększone ryzyko krwawienia. **C**

### 9.6.2. OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY A ZABIEGI INWAZYJNE

Zaleca się, aby w ostrej niewydolności wątroby przed procedurami inwazyjnymi nie korygować umiarkowanie wydłużonego INR, wyjątek stanowi założenie czujnika do pomiaru ciśnienia wewnątrzczaszkowego. **1C**

### 9.6.3. ORTOTOPOWE PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY

#### 9.6.3.1. Śródoperacyjna podaż płynów

Podczas OLT zastosowanie restrykcyjnej płynoterapii, upustu krwi, leków wazokonstrykcyjnych oraz protokołów przetaczania może zmniejszać ilość przetaczanych produktów krwi. **C**

Podczas resekcji wątroby w celu zmniejszenia krwawienia zaleca się utrzymywanie niskich wartości CVP oraz stosowanie restrykcyjnej płynoterapii. **1B**

Utrzymywanie niskich wartości CVP podczas resekcji wątroby zmniejsza utratę krwi i zapotrzebowanie na transfuzję [386, 387]. Opisywano niską częstość przetoczeń (< 80%) podczas OLT przy zastosowaniu ograniczenia przetaczania płynów, flebotomii, wazopresorów i protokołów przetoczeń [388].

### 9.6.4. MONITOROWANIE UKŁADU KRZEPNIĘCIA

Konwencjonalne testy krzepnięcia nie przewidują krwawienia [389], podobnie jak podwyższony INR nie wyklucza nadmiernego krzepnięcia [390].

#### 9.6.4.1. Globalne testy krzepnięcia: tromboelastografia (TEG)/tromboelastometria (ROTEM)

Inne dane sugerują, że monitorowanie TEG/ROTEM może pomóc w zmniejszeniu krwawienia i przetoczeń FFP i KKP podczas przeszczepów wątroby [391, 392].



## 9.6.5. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

### 9.6.5.1. Leki antyfibrynolityczne

Zaleca się stosowanie kwasu traneksamowego w celu leczenia nadmiernej fibrynolizy (cechy wskazujące to krwawienie mięszkowe, wyniki tromboelastometrii/tromboelastografii oceniające lizę skrzepu), ale nie jako rutynowe działanie prewencyjne. Graniczna jakość narządu do przeszczepienia (np. pobranie po zatrzymaniu krążenia) zwiększa ryzyko fibrynolizy poreperfuzyjnej. **1C**

Można rozważyć zastosowanie kwasu traneksamowego u chorych z marskością wątroby poddawanych zabiegom resekcji wątroby. **2C**

Strategia podawania leków antyfibrynolitycznych w oparciu o fibrynolizę widoczną w testach VHA nie powoduje zwiększonego krwawienia w porównaniu z zastosowaniem tych leków w profilaktyce [393].

### 9.6.6. OSTRE KRWAWIENIE Z GÓRNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO

Duże badanie wieloośrodkowe (HALT-IT) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa kwasu traneksamowego jest w toku [394].

Zaleca się, aby leczeniem ostrego krwawienia z żyłaków przełyku zajmował się zespół wielospecjalistyczny. Powinien być dostępny multimodalny protokół postępowania w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego. **1C**

Jako leczenie ratunkowe po nieskutecznej terapii farmakologicznej i endoskopowej można rozważyć TIPSS. **2B**

Zaleca się zastosowanie wczesnej interwencji endoskopowej oraz natychmiastową podaż leków obkurczających łożysko naczyniowe trzewne (somatostatyna lub terlipresyna) w celu opanowania krwawienia. **1B**

Kwas traneksamowy zmniejsza śmiertelność, ale nie ryzyko ponownego krwawienia. **B**

W przeglądzie systematycznym wykazano, że TIPSS mogą zmniejszać ryzyko niekontrolowanego krwawienia i ponownego krwawienia, jak również śmiertelność [395]. Wynik badania typu RCT wykazał u chorych obarczonych dużym ryzykiem marskości wątroby, że wczesne zastosowanie TIPSS jest związane z istotnym zmniejszeniem niepowodzeń leczenia i śmiertelności [396].

### 9.6.6.1. Resuscytacja płynowa i interwencje farmakologiczne

Badanie jednośrodkowe obejmujące ponad 900 chorych, które porównywało restrykcyjną (70 g l<sup>-1</sup>) lub liberalną (90 g l<sup>-1</sup>) strategię przetoczeniową wykazało, że ryzyko zgonu i ponownego krwawienia było niższe w grupie restrykcyjnej [126]. Badanie nie było jednak przeprowadzone metodą ślepej próby, nie dokonano również dodatkowej

analizy chorych z chorobą wieńcową. W innym badaniu jednośrodkowym typu RCT obejmującym 921 chorych wykazano, że restrykcyjna strategia przetoczeniowa istotnie poprawia wyniki leczenia, w porównaniu ze strategią liberalną [397]. Wynik jednego z dużych, klasterowych badań z randomizacją przeprowadzonych w sześciu ośrodkach w Wielkiej Brytanii wykazał zmniejszony odsetek przetoczeń poprzez zastosowanie strategii restrykcyjnej (80 g l<sup>-1</sup>), w porównaniu ze strategią liberalną (100 g l<sup>-1</sup>). Nie wykazano jednak różnic w wynikach leczenia [398]. Jest za wcześnie, aby badania te wpływały bezpośrednio na praktykę kliniczną, ponieważ bezpieczeństwo niskich wartości granicznych dla przetoczeń u chorych z chorobą niedokrwinną serca pozostaje niepewne. Opublikowane ostatnio wytyczne zalecają jednak restrykcyjne podejście do przetoczeń (wartość graniczna 70 do 80 g l<sup>-1</sup>) [399, 400].

### 9.6.7. KOAGULOPATIA A CHOROBA NEREK

#### 9.6.7.1. Ocena czynności płytek krwi

W mocznicy przyłożkowe testy funkcjonalne płytek krwi oraz czas krzepnięcia nie obrazują zaburzeń krzepnięcia i nie przewidują krwawienia. **C**

PFA-100 nie nadaje się do przewidywania powikłań krwotocznych [401].

#### 9.6.7.2. Wyrównywanie skazy krwotocznej i leczenie krwawienia

W mocznicy można rozważyć zastosowanie złożonej terapii estrogenowej. **2C**

Można rozważyć zastosowanie desmopresyny w celu zmniejszenia krwawienia podczas zabiegu operacyjnego i ostrego krwotoku u chorych z mocznicą. **2C**

Desmopresyna może być zastosowana do leczenia dysfunkcji płytek u chorych z mocznicą. DDAVP pobudza uwalnianie vWF, poprawiając adhezję/agregację płytek krwi. Wykazano również, że jest skuteczna zarówno w profilaktyce jak i w leczeniu krwawienia okołoperacyjnego [402, 403]. Może jednak wywołać istotną hiponatremię z rozcieńczenia [404].

## 10. LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE

### 10.1. WSTĘP

Istnieje wiele wskazań do leczenia przeciwzakrzepowego i w tej części zostanie opisane ich stosowanie w anestezjologii i intensywnej terapii.

### 10.2. LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

Utrzymanie lub przerwanie leczenia przeciwplateletowego (APA, *antiplatelet agents*) w okresie okołoperacyjnym jest związane odpowiednio ze zwiększeniem liczby powikłań zakrzepowych lub krwotocznych. Wytyczne odnośnie do

okołooperacyjnej terapii APA są oparte tylko na pojedynczym dużym badaniu kontrolnym oraz małych badaniach obserwacyjnych, opisach przypadków i opiniach ekspertów, dlatego większość zaleceń jest słaba. Dla chorych ze stentami wieńcowymi, przerwanie APA stanowi główny czynnik ryzyka zakrzepicy w stencie. Jeżeli tacy chorzy wymagają leczenia operacyjnego, optymalny czas zwłoki między implantacją stentu a zabiegiem nie jest znany, tak samo jak potrzeba (lub optymalny czas trwania) przerwy w terapii APA.

#### 10.2.1. KWAS ACETYLOSALICYLOWY

Zaleca się kontynuowanie ASA w większości specjalności zabiegowych, zwłaszcza w kardiologii. **1C**

Kiedy rozważa się odstawienie ASA, należy to zrobić na 3 dni przed operacją. **1C**

U chorych z czynnikami ryzyka powikłań naczyniowych nieprzyjmujących leków przeciwplatek nie zaleca się przedoperacyjnego rozpoczęcia leczenia ASA. **1B**

U chorych przyjmujących długotrwale ASA jako prewencję wtórną chorób sercowo-naczyniowych, z wyjątkiem chorych ze stentami wieńcowymi, zaleca się wstrzymanie podaży ASA przed zabiegami charakteryzującymi się bardzo dużym ryzykiem krwotocznym. **1B**

U chorych przyjmujących przewlekłe ASA jako prewencję wtórną chorób sercowo-naczyniowych, zaleca się utrzymanie leczenia ASA podczas i po zabiegach charakteryzujących się małym i umiarkowanym ryzykiem krwotocznym. **1B**

Należy wziąć pod uwagę pooperacyjne powikłania krwotoczne podczas podejmowania decyzji o czasie podania i dawce leku przeciwzakrzepowego oraz przywróceniu ASA. **2C**

W celu leczenia krwawienia śródoperacyjnego i pooperacyjnego spowodowanego jednoznacznie lekami przeciwplatekowymi można rozważyć przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (dawka:  $0,7 \times 10^{11}$  na 10 kg masy ciała u dorosłych). **2C**

Zaleca się utrzymanie leczenia ASA przynajmniej przez 4 tygodnie po implantacji BMS i od 3 do 12 miesięcy po implantacji DES, chyba że ryzyko zagrażającego życiu krwawienia chirurgicznego jest podczas stosowania ASA nie do zaakceptowania. **1A**

Wstrzymanie leczenia zwiększa ryzyko zakrzepicy. Po odstawieniu ASA, należy wznowić leczenie po zabiegu tak szybko, jak to możliwe, aby zapobiec aktywacji płytek krwi. Ryzyko krwawienia chirurgicznego jest również związane z leczeniem APA, jednak temat ten nie został dokładnie poznany.

W dużym badaniu typu RCT o nazwie *Perioperative Ischemic Evaluation 2* (POISE 2), pacjentom poddawanym operacjom kardiologicznym podawano ASA lub placebo przed i po zabiegu [405]. Wykorzystując model  $2 \times 2$  (oceniało również skuteczność i bezpieczeństwo klonidyny

w zapobieganiu incydentom kardiologicznym) analizie poddano 10 010 chorych obciążonych ryzykiem powikłań naczyniowych i poddawanych operacjom niekardiologicznym. Chorzy zostali podzieleni na grupę nieprzyjmującą ASA przed badaniem (grupa rozpoczynająca leczenie ASA, 5628 chorych), leczoną ASA (grupa kontynuująca leczenie ASA, 4382 chorych). Chorzy z grupy kontynuującej wstrzymali leczenie ASA 3 dni przed operacją. Wszyscy oni następnie przyjmowali ASA (w dawce 200 mg) lub placebo bezpośrednio przed operacją, lek kontynuowano dziennie (w dawce 100 mg) przez 30 dni w grupie rozpoczynającej i przez 7 dni w grupie kontynuującej, po czym chorzy wrócili do swoich normalnych dawek. Pierwszorzędowy punkt końcowy, obejmujący zgon lub zawał serca po 30 dniach, wystąpił u 7% chorych w grupie przyjmującej ASA i u 7,1% chorych w grupie otrzymującej placebo ( $p = 0,92$ ). Istotne krwawienie było częstsze w grupie przyjmującej ASA, w porównaniu z grupą placebo (230 chorych [4,6%] v. 188 chorych [3,8%]; ryzyko względne, 1,23; 95% CI 1,01–1,49;  $p = 0,04$ ). Większość chorych ujętych w tym badaniu posiadała czynniki ryzyka zdarzeń kardiologicznych, przeważali wśród nich chorzy w zaawansowanym wieku, z nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą. Mniej niż 35% chorych była obciążona chorobą naczyń. Większość znajdowała się w grupie 1 według *Revised Cardiac Score Index* (RCSI) i z tego powodu, w grupie rozpoczynającej leczenie ASA, nie była wcześniej poddawana terapii tym lekiem.

Poważne krwawienie było istotnie częstsze w grupie przyjmującej ASA, jednak efekt ten był istotny jedynie w grupie rozpoczynającej leczenie ASA. Interakcja pomiędzy leczeniem przeciwplatekowym i leczeniem przeciwzakrzepowym w okresie pooperacyjnym może wyjaśnić większy odsetek poważnych krwawień w grupie ASA. Dodatkowo potwierdzono brak przeciwzakrzepowego działania ASA, ale ponieważ stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w okresie pooperacyjnym było dozwolone (> 40% chorych), mogło to mieć wpływ na skuteczność ASA, poprzez blokowanie dostępu do cyklooksygenazy.

Podsumowując, nie powinno odstawiać się ASA w okresie okołooperacyjnym, chyba że ryzyko krwawienia przewyższa ryzyko zakrzepowe związane z odstawieniem leku.

#### 10.2.2. INHIBITORY RECEPTORA P2Y12: KLOPIDOGREL, PRASUGREL I TIKAGRELOR

Zaleca się utrzymanie leczenia inhibitorem receptora P2Y12 przynajmniej przez 4 tygodnie po implantacji BMS i od 3 do 12 miesięcy po DES, chyba że ryzyko zagrażającego życiu krwawienia chirurgicznego jest przy użyciu tego środka jest nie do zaakceptowania. **2A**

Jeżeli jest to możliwe, należy rozważyć odroczenie zabiegu (tryb przyspieszony) na przynajmniej 5 dni od przyjęcia ostatniej dawki tikagreloru i kłopidogrelu oraz na 7 dni

w przypadku prasugrelu, chyba że pacjent ma duże ryzyko powikłań niedokrwiennych. **2B**

Zaleca się, aby terapia przeciwplatekowa została przywrócona jak najszybciej po zabiegu w celu przeciwdziałania aktywacji płytek krwi. **1C**

Sugeruje się, aby pierwsza pooperacyjna dawka klopidogrelu lub prasugrelu powinna być była podana nie później niż 24 godziny po zamknięciu powłok i nie była to dawka nasycająca. **2C**

Zaleca się, aby zespół wielospecjalistyczny decydował o okołoperacyjnym stosowaniu leków przeciwplatekowych w zabiegach pilnych i przyspieszonych. **1C**

Jeżeli to możliwe, zabiegi pilne i w trybie przyspieszonym powinny być przeprowadzane na podwójnej terapii przeciwplatekowej ASA/klopidogrel lub ASA/prasugrel, lub przynajmniej pod osłoną ASA. **2C**

W leczeniu krwawienia śródoperacyjnego i pooperacyjnego jednoznacznie spowodowanego klopidogrelem lub prasugrelem można rozważyć przetoczenie KKP (dawka:  $0,7 \times 10^{11}$  na 10 kg masy ciała u dorosłych). **2C**

Zgodnie z właściwościami farmakologicznymi, sposób postępowania podczas leczenia tikagrelorom może być podobny jak w przypadku klopidogrelu (tj. odstawienie leku na 5 dni przed operacją). **2C**

Koncentraty krwinek płytkowych mogą być nieskuteczne w hamowaniu krwawienia jednoznacznie związanego z tikagrelorom, gdy zostaną podane w czasie 12 godzin od podania leku. **C**

W przeglądzie systematycznym obejmującym 37 badań (31 — operacje kardiochirurgiczne, 6 — operacje niekardiochirurgiczne; 3 — badania z randomizacją, 34 — badania obserwacyjne), porównywano chorych przyjmujących lub nie tienopirydynę w ciągu 5 dni przed operacją [406]. Ekspozycja na tienopirydynę w ciągu 5 dni przed zabiegiem (w porównaniu z brakiem ekspozycji) nie prowadziła do zmniejszenia liczby zawałów serca, ale ryzyko udaru, reoperacji z powodu krwawienia, śmiertelności ogólnej było większe. Wyniki były podobne, niezależnie od tego, czy dotyczyły chorych długotrwale przyjmujących tienopirydynę czy tych, którzy odstawili lek na 5 dni przed operacją. Chociaż wszystkie korelacje były podobne w podgrupie chorych poddawanych operacjom niekardiochirurgicznym, w tej metaanalizie 97% danych dotyczących wyników leczenia pochodziło z badań u chorych kardiochirurgicznych.

W dużym badaniu III fazy (TRITON-TIMI 38) porównano prasugrel z klopidogrelem u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) poddawanych przeszłokórnej interwencji wieńcowej. W podgrupie chorych wymagających CABG, płytki były przetaczane większej liczbie chorych, w istotnie większej dawce u chorych leczonych prasugrelem, w porównaniu z leczonymi klopidogrelem [407].

Normalizacja funkcji płytek krwi trwała dłużej w przypadku prasugrelu niż w przypadku klopidogrelu [408]. Ten efekt przeciwplatekowy trwa przez czas życia płytek krwi ( $\geq 7$  dni). Zalecenie dotyczące klopidogrelu powinno mieć zastosowanie do prasugrelu, z wyjątkiem czasu odstawienia (7 dni w odniesieniu do prasugrelu).

Nie odnaleziono żadnych badań analizujących skuteczność przetoczeń płytek krwi u chorych przyjmujących tikagrelor. Jednakże, gdy tikagrelor był podany w ciągu ostatnich 12 godzin, jego obecność w osoczu może powodować, że przetoczenia płytek krwi są nieskuteczne [409].

### 10.2.3. PODWÓJNA TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA

Następstwa zakrzepicy w stencie wydają się gorsze niż w przypadku nowej okluzji naczynia wieńcowego, a przedwczesne odstawienie podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) u chorych z niedawno implantowanym stentem jest najsilniejszym predyktorem zakrzepicy w stencie. Terapia przeciwplatekowa u chorych, którzy mieli w ostatnim czasie implantowane stenty wieńcowe i są zakwalifikowani do zabiegu niekardiochirurgicznego, powinna uwzględniać ryzyko krwawienia związane z procedurą i ryzyko MACE, włączając w to zakrzepicę w stencie. Większość badań analizujących ryzyko zakrzepicy w stencie po odstawieniu DAPT była przeprowadzona u chorych, którym implantowano stenty pierwszej generacji. Czas utrzymywania DAPT po implantacji stentów pierwszej generacji wynosił 12 miesięcy. Nowsze publikacje uwzględniające DES nowej generacji (zotarolimus, ewerolimus) sugerują, że utrzymywanie DAPT przez krótszy czas (3–6 mies.) może być wystarczające [410, 411]. Aktualne wytyczne zalecają odroczenie planowych zabiegów niekardiochirurgicznych do czasu zakończenia DAPT i kiedy to możliwe — przeprowadzanie operacji bez odstawiania ASA [312].

W odniesieniu do BMS w kilku badaniach potwierdzono, że pierwszy miesiąc po implantacji BMS stanowi okres dużego ryzyka w przypadku operacji niekardiochirurgicznej. Większość wytycznych dotyczących rodzajów stentów wieńcowych, momentu przeprowadzenia zabiegu po implantacji DES i BMS, czasu odstawienia terapii przeciwplatekowej powinno być jednak ponownie przeanalizowanych, ponieważ u tych chorych na występowanie MACE mogą wpływać inne czynniki. W dużym krajowym, retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 41 989 operacji przeprowadzanych w ciągu 24 miesięcy po implantacji stentu wieńcowego między latami 2000 i 2010, oceniono zależność pomiędzy okołoperacyjnym wstrzymaniem terapii przeciwplatekowej oraz występowaniem MACE [412]. W ciągu 24 miesięcy 28 029 chorych poddanych było operacjom niekardiochirurgicznym, a MACE zaobserwowano w 4,7% przypadków. Po uwzględnieniu czynników zakłócających, trzema czynnikami najsilniej związanymi z MACE było pilne przyjęcie

do szpitala, zawał serca w ciągu 6 miesięcy przed operacją oraz punktacją według *Revised Cardiac Risk Index* powyżej 2. Wśród 12 zmiennych moment przeprowadzenia operacji plasował się na piątym miesiącu pod względem istotności, a rodzaj stentu — na miejscu ostatnim.

### 10.3. LEKI PRZECIWKAZRZEPOWE

#### 10.3.1. HEPARYNA

Do hamowania masywnego krwawienia związanego z podażą dożylną UFH zaleca się dożylną podaż protaminy w dawce 1 mg na 100 j.m. UFH podanych w ciągu wcześniejszych 2 do 3 godzin. **1A**

Masywne krwawienie związane z podażą podskórną UFH nieodpowiadające na dożylną podaż protaminy w dawce 1 mg na 100 j.m. UFH można leczyć wlewem ciągłym protaminy dawkowanej według aPTT. **2C**

Masywne krwawienie związane z LMWH można hamować podaną dożylnie protaminą w dawce 1 mg na 100 j. anty-Xa podanej dawki LMWH, w przypadku barku reakcji można podać dodatkową dawkę protaminy (0,5 mg na 100 j. anty-Xa). **2C**

#### 10.3.2. FONDAPARYNUKS

Można rozważyć podanie rFVIIa w celu hamowania masywnego krwawienia związanego z podskórną podażą fondaparynuksu (podaż poza wskazaniem producenta). **2C**

Chociaż niektóre badania są w toku [413], brakuje obecnie antidotum dla fondaparynuksu. W celu leczenia ciężkiego krwawienia zaproponowano rFVIIa, ale nie ma wielu dowodów wspierających takie postępowania [414].

#### 10.3.3. ANTAGONIŚCI WITAMINY K

Nie zaleca się odstawiać antagonistów witaminy K przed zabiegami obciążonymi małym ryzykiem krwawienia: zabiegi na skórze, stomatologiczne i w obrębie jamy ustnej, gastroskopia, kolonoskopia (nawet jeżeli planowana jest biopsja, wyjątek stanowi polipektomia), ani podczas większości zabiegów okulistycznych (głównie w obrębie komory przedniej oka [zaćma]). **1C**

Zaleca się, aby u chorych obciążonego małym i średnim ryzykiem powikłań zakrzepowych (np. chorzy z migotaniem przedsionków i punktacją CHADS<sub>2</sub> ≤ 4; chorzy leczeni ponad 3 miesiące z powodu VTE) kierowanych do zabiegów wymagających INR < 1,5, antywitamina K powinny być odstawione 3–5 dni przed zabiegiem (acenokumarol, warfaryna). Terapia pomostowa nie jest konieczna.

Należy oznaczyć INR w przeddzień zabiegu i oraz podać doustnie 5 mg witaminy K, jeżeli INR przekracza 1,5. **1C**

Zaleca się stosowanie terapii pomostowej u chorych z grupy dużego ryzyka (np. chorzy z migotaniem przedsionków i punktacją CHADS<sub>2</sub> > 4; chorzy z nawracającą chorobą za-

krzepowo-zatorową leczeni < 3 miesięcy; chorzy ze sztuczną zastawką w sercu). Warfaryna: ostatnia dawka 5 dni przed zabiegiem; 4 dni przed zabiegiem: bez heparyny; 3, 2, 1 dni przed zabiegiem: LMWH (ostatnia dawka 24 godz. przed zabiegiem) lub UFH podskórną 2 lub 3 razy na dzień; doba 0: zabieg operacyjny. Acenokumarol: 3 dni przed zabiegiem: ostatnia dawka; 2 i 1 dzień przed zabiegiem: tak samo jak w przypadku warfaryny. **1C**

Dawka terapeutyczna LMWH lub UFH powinna być dobrana indywidualnie dla każdego chorego przy uwzględnieniu ryzyka zakrzepowego i krwotocznego. **2C**

Zaleca się, aby u chorych obciążonych małym ryzykiem powikłań krwotocznych rozpoczynać podaż antywitaminy K wieczorem po zabiegu (najwcześniej 6 godz. po zabiegu) lub w następnej dobie po zabiegu. Dawka terapeutyczna LMWH powinna być podawana po zabiegu do momentu uzyskania docelowej wartości INR w dwóch pomiarach. **1C** Zaleca się, aby u chorych z grupy średniego i dużego ryzyka powikłań zakrzepowych, profilaktyczną dawkę heparyny (UFH lub LMWH) podać wieczorem po zabiegu lub następnego dnia (najwcześniej 6 godz. po zabiegu) i kontynuować przez 48–72 godz., następnie należy przywrócić antykoagulację terapeutyczną. Można rozpocząć wówczas podaż antywitaminy K, jednak tylko kiedy uzyskano hemostazę chirurgiczną. **1C**

U chorych leczonych antagonistami witaminy K, którzy są kierowani do zabiegów w trybie nagłym, zaleca się, aby oznaczyć INR przy przyjęciu chorego do szpitala. Działanie leków należy odwrócić za pomocą czteroskładnikowego PCC (np. początkowa dawka 25 j.m. cz. IX kg<sup>-1</sup> przy INR wynoszącym 4), zamiast przetaczać osocze. **1B**

U krwawiących chorych, u których podejrzewa się koagulopatię wywołaną antagonistami witaminy K, zaleca się podać czteroskładnikowego PCC w dawce 25 do 50 j.m. cz. IX kg<sup>-1</sup> oraz 5 do 10 mg witaminy K dożylnie. **1B**

Gdy preparaty PCC nie są dostępne, to u krwawiących chorych, u których podejrzewa się koagulopatię wywołaną antagonistami witaminy K, zaleca się przetoczenie FFP (15 do 20 ml kg<sup>-1</sup> oraz 5 do 10 mg witaminy K). **1C**

Przedoperacyjne wstrzymanie leczenia VKA z substytucją za pomocą krótkodziałających antykoagulantów takich jak LMWH lub UFH (tzw. terapia pomostowa) jest powszechną praktyką. Jednakże aktualne badania wskazują, że postępowanie to może zwiększać ryzyko krwawienia okołoperacyjnego bez zmniejszania ryzyka powikłań zakrzepowych [415–417]. Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej, które nie uwzględniły tych najnowszych badań [415–417] zalecają jednak terapię pomostową, gdy ryzyko powikłań zakrzepowych jest duże, zwłaszcza u chorych z implantowaną mechaniczną zastawką serca [418].

Dla szybkiego odwrócenia działania VKA, podaż PCC w porównaniu z FFP zapewnia szybsze i skuteczniejsze

działanie neutralizujące [419–422]. Nie określono optymalnego dawkowania PCC, dlatego należy je dostosowywać indywidualnie, aby zapewnić maksymalną skuteczność bez narażania bezpieczeństwa chorych. Powinno się unikać nadmiernego wyrównywania zaburzeń krzepnięcia, ponieważ może to zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowych. Wybór dawki może zależeć od stanu klinicznego chorego, wartości INR przed leczeniem, docelowego INR oraz wyników innych badań laboratoryjnych.

#### 10.3.4. BEZPOŚREDNIO DOUSTNE ANTYKOAGULANTY

U chorych przyjmujących bezpośrednio doustne antykoagulanty (DOAC) kierowanych do zabiegów chirurgicznych zaleca się oznaczenie klirensu kreatyniny. **1B**

Leczenie bezpośrednimi doustnymi antykoagulantami (DOAC) powinno się wstrzymać w przeddzień operacji u chorych poddawanych procedurom o małym ryzyku powikłań krwotocznych, takich jak zabiegi na skórze, stomatologiczne i w obrębie jamy ustnej, gastroscopia, kolonoskopia (nawet jeżeli planowana jest biopsja, wyjątek stanowi polipektomia), oraz podczas większości zabiegów okulistycznych. **2C**

W przypadku zabiegów o średnim i dużym ryzyku powikłań krwotocznych: 1) zaleca się, aby riwaroksaban, apiksaban oraz endoksaban odstawić na 2 dni przed zabiegiem (tj. ostatnia dawka doustna 3 dni przed zabiegiem), pod warunkiem, że klirens kreatyniny (według wzoru Cockcrofta-Gaulta) wynosi powyżej 30 ml min<sup>-1</sup>. Nie jest wymagana terapia pomostowa. **1C**; 2) zaleca się, aby dabigatran odstawić na 3 dni przed zabiegiem (tj. ostatnia dawka doustna 4 dni przed zabiegiem), jeżeli klirens kreatyniny jest wyższy niż 50 ml min<sup>-1</sup> oraz 4 dni przed zabiegiem (tj. ostatnia dawka doustna 5 dni przed zabiegiem), jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30 do 50 ml min<sup>-1</sup>. Terapia pomostowa nie jest konieczna. **1C** U chorych z masywnym krwawieniem leczonych dabigatranem można rozważyć się użycie swoistego antidotum (idarucizumab). **2C**

W przypadku zabiegów o małym ryzyku powikłań krwotocznych, po uzyskaniu prawidłowej hemostazy, można rozważyć ponowną podaż bezpośredniego doustnego antykoagulantu wieczorem po zabiegu (przynajmniej 6 godz. po zabiegu). **2C**

W przypadku operacji o średnim i dużym ryzyku powikłań krwotocznych, w sytuacji gdy wymagana jest farmakologiczna profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, po zabiegu powinno się podać profilaktyczną dawkę LMWH lub DOAC (zgodnie ze wskazaniami), następnie należy przywrócić terapeutyczną dawkę DOAC w ciągu 72 godz. od zabiegu, pod warunkiem uzyskania hemostazy chirurgicznej. **2C**

##### 10.3.4.1. Riwaroksaban

Riwaroksaban jest pochodną oksazolidonu, aktywną po podaniu doustnym, oraz pierwszym dostępnym doustnym preparatem o działaniu anty-Xa.

W badaniu EINSTEIN-PE, riwaroksaban był tak samo skuteczny jak enoksaparyna plus antywitamina K w odpowiedniej dawce, ale odsetek poważnych krwawień był o połowę mniejszy w grupie riwaroksabanu [423]. Riwaroksaban badano również u hospitalizowanych z powodu nagłych zachorowań i/lub zakażeń obciążonych znacznym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej (badanie *Multicenter, randomized, parallel Group Efficacy and safety study for the prevention of VTE in hospitalized medically ill patients comparing rivaroxaban with enoxaparin* [MAGELLAN]) [424]. U tych chorych porównywano riwaroksaban w dawce dobowej 10 mg podawanej przez 35 dni z profilaktyczną dawką enoksaparyny (40 mg) podawaną przez 10 dni. Skuteczność riwaroksabanu nie była gorsza od enoksaparyny, ale częstość krwawień była istotnie wyższa w grupie przyjmującej riwaroksaban (4,1 v. 1,7%; p < 0,0001).

Badanie ATLAS-TIMI 51 z randomizacją i podwójnie ślepą próbą przeprowadzono wśród chorych z ACS [425]. Otrzymywali terapię przeciwplatekową ordynowaną przez kardiologa łącznie z riwaroksabanem (2,5 lub 5 mg dwa razy dziennie) lub placebo. Punkt końcowy stanowił zgon z przyczyn wieńcowych, zawał serca lub udar niedokrwienności mózgu. W porównaniu z placebo, u chorych przyjmujących riwaroksaban, niezależnie od dawki, częstość tych zdarzeń była mniejsza. Ponadto mniejsza dawka riwaroksabanu (2,5 mg dwa razy dziennie) wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z przyczyn wieńcowych oraz zgonu niezależnie od przyczyny. Leczenie dawką 2,5 mg podawaną dwa razy dziennie skutkowało mniejszą częstością powikłań krwotocznych zakończonych zgonem, w porównaniu z dawką 5 mg podawaną dwa razy dziennie (0,1 v. 0,4%; p = 0,04).

##### 10.3.4.2. Apiksaban

Apiksaban jest doustnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, zbliżonym do riwaroksabanu. *Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy* (AMPLIFY) to badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, w którym porównywano apiksaban (10 mg dwa razy dziennie przez 7 dni, następnie 5 mg dwa razy dziennie przez 6 miesięcy) z terapią konwencjonalną (enoksaparyna podskórną, następnie warfaryna) u 5395 chorych z chorobą zakrzepowo-zatorową [426]. Pierwszorzędowy punkt końcowy (nawrotowa objawowa choroba zakrzepowo-zatorowa lub zgon związany z chorobą zakrzepową) wystąpił u 59 z 2609 chorych (2,3%) w grupie apiksabanu, w porównaniu z 71 na 2635 (2,7%) chorych w grupie, gdzie zastosowano terapię konwencjo-

nalną (ryzyko względne, RR = 0,84). Poważne krwawienie wystąpiło u 0,6% chorych otrzymujących apiksaban oraz u 1,8% chorych otrzymujących leczenie konwencjonalne (RR = 0,31;  $p < 0,001$ ). Złożony punkt końcowy obejmujący poważne krwawienie oraz istotne klinicznie krwawienie wystąpił u 4,3% chorych w grupie apiksabanu, w porównaniu z 9,7% pacjentów w grupie leczenia konwencjonalnego (RR = 0,44;  $p < 0,001$ ). W innym badaniu (ADOPT), apiksaban podawano w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie przez 30 dni i porównywano z enoksaparyną w dawce 40 mg dziennie przez 6 do 14 dni u chorych hospitalizowanych z czynnikami ryzyka zakrzepicy [427]. Wykazano, że apiksaban był równie skuteczny jak enoksaparyna w prewencji choroby zakrzepowo-zatorowej, jednak w grupie apiksabanu stwierdzono częstsze epizody krwawienia. W porównaniu z tymi pozytywnymi wynikami u chorych z ostrym zespołem wieńcowym, wyniki badania *APIxaban for PREvention of Acute IScemic Events 2* (APPRAISE-2), w którym chorzy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg dwa razy dziennie łącznie z lekiem przeciwplatekcyjnym lub standardową podwójną terapią przeciwplatekową, nie były tak zachęcające [428]. Łączne stosowanie apiksabanu z terapią przeciwplatekową było związane z częstszym występowaniem poważnych krwawień i śmiertelnych krwotoków mózgowych, bez wpływu na częstość incydentów wieńcowych.

#### 10.3.4.3. Edoksaban

Edoksaban jest trzecim doustnym środkiem o działaniu blokującym Xa, który wszedł na rynek. *Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation* (ENGAGE-AF) było badaniem z randomizacją porównującym dwie różne dawki edoksabanu (60 i 30 mg) z warfaryną u 21 105 chorych z umiarkowanym/dużym ryzykiem migotania przedsionków (mediana okresu obserwacji 2,8 roku) [429]. Główny punkt końcowy (udar niedokrwienny lub zator, odsetek roczny) wystąpił u 1,5% chorych w grupie warfaryny (mediana czasu w terapeutycznym zakresie INR: 68,4%), oraz u 1,18% u chorych przyjmujących większą dawkę edoksabanu ( $p < 0,001$ ) oraz u 1,61% chorych przyjmujących mniejszą dawkę edoksabanu ( $p = 0,005$ ). W analizie skuteczności widoczny był korzystny trend dla większej dawki edoksabanu w porównaniu z warfaryną oraz niekorzystny trend dla mniejszej dawki edoksabanu w porównaniu z warfaryną. Roczny odsetek poważnego krwawienia wyniósł 3,43% w odniesieniu do warfaryny, 2,75% w odniesieniu do większej dawki edoksabanu ( $p < 0,001$ ) oraz 1,62% dla mniejszej dawki edoksabanu ( $p < 0,001$ ). Badanie HOKUSAI-VTE z randomizacją, typu 'non-inferiority', objęło 8240 chorych z ostrą chorobą zakrzepowo-zatorową (4921 chorych z zakrzepicą żył głębokich oraz 3319 chorych z zatorowością płucną), którzy początkowo otrzymali heparynę [430]. Uczestnicy badania otrzymywali

edoksaban w dawce 60 mg raz dziennie (30 mg raz dziennie u chorych z klirensiem kreatyniny 30 do 50 ml min<sup>-1</sup> lub masą ciała < 60 kg) lub warfarynę przez 3 do 12 miesięcy. Edoksaban nie był gorszy od warfaryny w odniesieniu do głównego punktu końcowego (nawrotowa objawowa choroba zakrzepowo-zatorowa), który wystąpił u 130 chorych w grupie edoksabanu (3,2%) oraz u 146 chorych w grupie warfaryny (3,5%) ( $p < 0,001$ ). Punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa (poważne lub istotne klinicznie krwawienie) wystąpił u 349 chorych (8,5%) w grupie przyjmującej edoksaban oraz u 423 chorych (10,3%) w grupie leczonej warfaryną ( $p = 0,004$ ).

#### 10.3.4.4. Niespecyficzne środki neutralizujące oraz odtrutki swoiste

Wykazano, że węgiel aktywowany (50 g) może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną u zdrowych ochotników leczących apiksabanem w dawce 20 mg [431]. Średni czas eliminacji apiksabanu (13,4 godz.) uległ skróceniu do 5 godzin, kiedy węgiel aktywowany był podawany po 2 lub 6 godzinach od przyjęcia apiksabanu. W odniesieniu do dabigatranu, węgiel aktywowany był jedynie badany w warunkach *in vitro*. Dla riwaroksabanu istnieje pojedynczy opis przypadku [432].

Leczenie zaproponowane dla odwrócenia działania przeciwzakrzepowego DOAC lub kontroli krwawienia obejmuje PCC oraz aktywowany PCC (aPCC lub FEIBA). Badania na zwierzętach (króliki i świnię) dostarczyły zachęcających wyników dotyczących stosowania PCC do odwracania działania dabigatranu i riwaroksabanu [364], ale nie apiksabanu. Skuteczność PCC wykazano u zdrowych ochotników leczonych riwaroksabanem [433], ale nie u tych przyjmujących dabigatran. W niektórych rejestrach wykazano skuteczność PCC (oraz aPCC) w odwracaniu działania przeciwzakrzepowego DOAC, chociaż brak grupy kontrolnej ogranicza jakość tych danych.

Idarucizumab, antidotum dla dabigatranu, jest fragmentem całkowicie humanizowanego przeciwciała monoklonalnego. W stu procentach odwraca aktywność anty-IIa dabigatranu. Grupę 90 chorych (chorzy krwawiący lub kierowani do procedur inwazyjnych) poddano leczeniu i wykazano całkowite odwrócenie działania przeciwzakrzepowego leku. Pojawiły się jednak wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa, ponieważ śmiertelność sięgnęła 20% [434, 435]. Kolejne badania 3 fazy są konieczne, aby potwierdzić korzyści i ryzyko związane z preparatem.

Obecnie prowadzone są badania nad analogiem czynnika Xa (andeksanet alfa), który odwraca działanie wszystkich preparatów anty-Xa. Jako lek podawany drogą dożylną wydaje się bardzo skuteczny, pomimo krótkiego okresu półtrwania (< 90 min). Preparat ten nie jest jeszcze dostępny w praktyce klinicznej [336].

### 10.3.5. POSTĘPOWANIE Z CHORYMI KIEROWANYMI DO ZABIEGÓW I PRZYJMUJĄCYMI BEZPOŚREDNIE DOUSTNE LEKI PRZECIWKRZEPOWE (Z WYŁĄCZENIEM ZABIEGÓW W TRYBIE PILNYM)

Lekarze niemający doświadczenia z DOAC mogą nie znać farmakologii wielu z tych leków. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz kilka innych grup, takich jak *Groupe d'Intérêt en Hémostase Pér opératoire* wydały propozycje prowadzenia chorych otrzymujących DOAC [437, 438]. Biorą one pod uwagę następujące grupy: chorzy z migotaniem przedsionków lub chorobą zakrzepowo-zatorową leczeni DOAC oraz chorzy poddawani procedurze inwazyjnej.

## 11. CHOROBY TOWARZYSZĄCE PRZEBIEGAJĄCE Z ZABURZENIAMI KRZEPNIĘCIA

### 11.1. PACJENCI Z CHOROBYMI TOWARZYSZĄCYMI PRZEBIEGAJĄCYMI Z ZABURZENIAMI KRZEPNIĘCIA

#### 11.1.1. CHOROBY UKŁADOWE, METABOLICZNE I ENDOKRYNOLOGICZNE

Pacjenci z chorobami ogólnoustrojowymi, metabolicznymi, endokrynologicznymi przebiegającymi z zaburzeniami krzepnięcia w okresie okołoperacyjnym powinni być leczeni we współpracy z hematologiem. **2C**

Choroby układowe, metaboliczne i endokrynologiczne (np. amyloidoza, niedoczynność tarczycy) są związane z zaburzeniami krzepnięcia. Optymalne strategie postępowania pozostają niejasne.

Nabyty niedobór czynnika X wywołuje częste krwawienia w amyloidozie [439] i leczy się go podobnie jak wrodzony niedobór czynnika X. Objawowa niedoczynność tarczycy prawdopodobnie predysponuje do krwawienia, podczas gdy wszystkie inne choroby endokrynologiczne wydają się związane z tendencją do zakrzepicy [440].

Zmniejszenie produkcji VWF lub zredukowana odpowiedź na stymulację adrenergiczną z powodu niedoboru hormonu może mieć znaczenie w patogenezie niedoczynności tarczycy związanej z zespołem von Willebranda (VWS, *von Willebrand syndrome*) [441]. Za tymi mechanizmami przemawia odwrócenie VWS poprzez suplementację hormonalną [442]. Do innych zaburzeń krzepnięcia w niedoczynności tarczycy należą: upośledzona funkcja płytek krwi, zmniejszenie stężenia czynników krzepnięcia, nabyte inhibitory VWF oraz czynników krzepnięcia, a także nasiloną aktywność fibrynolityczną [441]. Wydaje się, że rodzaj zaburzeń aktywności fibrynolitycznej zależy od ciężkości niedoczynności tarczycy, z nasiloną fibrynolizą występującą w jawnej niedoczynności tarczycy oraz zmniejszoną fibrynolizą występującą w subklinicznej niedoczynności tarczycy [443]. Inni autorzy wykazali jednak zmniejszoną fibrynolizę zarówno w jawnej, jak i subklinicznej niedoczynności tarczycy [444], co wskazuje że związek pomiędzy subkliniczną

niedoczynnością tarczycy a zaburzeniami hemostazy wymaga dalszych badań [444]. Zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy można wyrównywać terapią hormonalną [445]. Również DDAVP była skuteczna u chorych z VWS poddawanych operacjom na tarczycy [446].

Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi i nowotworowymi mogą wytwarzać autoprzeciwciała wpływające na aktywność lub przyspieszające rozpad czynników krzepnięcia (nabyte inhibitory). Tego typu inhibitory są najczęściej skierowane przeciwko czynnikowi VIII lub VWF, ale opisano również nabyte inhibitory skierowane przeciwko innym czynnikom krzepnięcia. Opublikowano ostatnio zalecenia dotyczące rozpoznawania i postępowania w przypadku występowania nabytych inhibitorów krzepnięcia [447].

#### 11.1.2. CHOROZY PRZYJMUJĄCY DŁUGOTRWALE LEKI WYWOŁUJĄCE ZABURZENIA KRZEPNIĘCIA

Szacuje się, że połowa populacji chirurgicznej przyjmuje leki niezwiązane z procedurą chirurgiczną [448]. Leki inne niż przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe mogą wpływać na hemostazę, a należą do nich SSRI, leki przeciwpadaczkowe oraz preparaty ziołowe.

Należy rozważyć indywidualne przedoperacyjne odstawienie SSRI. **2B**

Leczenie SSRI wiązane ze zwiększoną skłonnością do krwawienia, z powodu niedoboru serotoniny w płytkach krwi [449, 450]. Częstość krwawień wydaje się proporcjonalna do stopnia zahamowania wychwytu zwrotnego serotoniny [451], a odstawienie SSRI zgodne i z ich okresami półtrwania było zalecane w przypadku procedur obciążonych dużym ryzykiem krwawienia [452].

Wyniki dalszych badań wykazały jednak zróżnicowany i przeciwstawny wpływ SSRI na hemostazę, zanotowano zarówno wzrost, jak i spadek częstości krwawienia i/lub transfuzji [453–457].

Co ciekawe, ryzyko krwawienia różniło się w zależności od rodzaju zabiegu operacyjnego. W analizie obejmującej 10 badań, śródoperacyjne i pooperacyjne krwawienie oraz odsetek przetoczeń były wyższe u chorych przyjmujących przeciwdepresyjne leki serotoninowe przed operacjami ortopedycznymi i gruczołu piersiowego, ale nie w przypadku CABG lub chirurgii twarzy [458].

Chociaż analiza dwóch baz danych monitorujących bezpieczeństwo leków sugeruje, że zastosowanie SSRI nie było związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia [459], ostatnio opublikowany przegląd systematyczny obejmujący 13 badań obejmujących różne zabiegi chirurgiczne wykazał, że stosowanie serotoninowych leków przeciwdepresyjnych było związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia okołoperacyjnego (iloraz szans = 1,21 do 4,14) oraz transfuzji

krwi (iloraz szans = 0,93 do 3,71) [460]. Klinicyści powinni być świadomi zwiększonego ryzyka krwawienia związanego z tymi lekami oraz rozważyć zarówno ryzyko krwawienia, jak i korzystne działanie w chorobach psychiatrycznych. Odstawienie serotoninowych leków przeciwdepresyjnych należy planować na 2 tygodnie przed operacją u chorych z dużym ryzykiem krwawienia, którzy znajdują się w stabilnej fazie depresji. Alternatywnie można zmienić lek na preparat w mniejszym stopniu hamujący wychwyt zwrotny serotoniny, w przypadku gdy depresja jest zaostrzona [458]. Kolejna analiza bazy danych dostarcza wstępnych informacji, że użycie SSRI może być związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia w porównaniu z preparatami o niższym powinowactwie do receptora lub niewybiórczo hamujących wychwyt zwrotny serotoniny [461].

Ponadto, w przypadku jednoczesnego stosowania APA, okołoperacyjne zastosowanie SSRI powinno być rozważone indywidualnie. Chciaż analiza francuskiej bazy danych nie wykazała istotnej zależności pomiędzy niekorzystnymi powikłaniami krwotocznymi a łącznym przyjmowaniem SSRI i APA w porównaniu z przyjmowaniem tylko APA [462] analiza kolejnej bazy danych wykazała duży odsetek działań niepożądanych SSRI związanych z interakcjami lekowymi [463]. Niektóre SSRI mogą wpływać na metabolizm warfaryny i wydłużać INR [464].

Zarówno w dużych badaniach obserwacyjnych [465], jak i metaanalizach badań obserwacyjnych i kliniczno-kontrolnych [466, 467] stosowanie SSRI było związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ryzyko jest większe, nawet w odniesieniu do krótkotrwałej kuracji, zwłaszcza u mężczyzn [468]. Łączenie ich z NLPZ [466, 467] i lekami przeciwplatekowymi [467] istotnie zwiększa ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Zastosowanie leków zmieszających kwaśność soku żołądkowego wyraźnie je zaś redukuje [467].

Należy rozważyć indywidualne odstawienie leków przeciwplatekowych nasilających krwawienie, takich jak kwas walproinowy. **2C**

Interakcje lekowe mogą dotyczyć leków przeciwplatekowych i warfaryny [464]. Najczęściej stosowane leki przeciwplatekowe silnie indukują lub hamują enzymy wątrobowe i oddziałują na metabolizm warfaryny. Kwas walproinowy może wypierać warfarynę z połączeń białkowych, skutkując istotnymi zmianami wartości INR, ale ten typ interakcji lekowej jest mniej znany [469].

Wpływ kwasu walproinowego na hemostazę jest kontrastowy. Zmniejszona aktywność i liczba płytek krwi, a także czynników VII, VIII, XIII, VWF, fibrynogenu, białka C oraz antytrombiny zostały opisane w niektórych badaniach

[470–472]. W jednym z prospektywnych badań kontrolnych nie wykazano jednak statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi parametrami krzepnięcia w porównaniu z grupą kontrolną [473]. Tym niemniej, klinicznie istotne pogorszenie hemostazy jest rzadkością [474].

Nie zaleca się przedoperacyjnego odstawiania wyciągów z miłorzębu japońskiego (*Gingko biloba*). **1B**

Chociaż preparaty ziołowe są stosowane w leczeniu wielu różnych chorób, bezpieczeństwo wielu produktów ani ich wpływ na parametry krzepnięcia nie zostały zbadane. Ponieważ udowodniono, że kilka preparatów wywołuje zaburzenia krzepnięcia, niektórzy autorzy zalecają ich odstawienie przed każdą procedurą chirurgiczną [475]. Ponadto, niektóre chińskie preparaty ziołowe (takie jak czerwona szalwia, dzięgiel chiński, imbir, miłorząd, lukrecja i kurkuma) wykazują interakcje farmakodynamiczne z konwencjonalnymi lekami przeciwzakrzepowymi/przeciwplatekowymi, skutkując zwiększonym ryzykiem krwawienia [476].

Ostatnio opublikowana praca pogładowa zawiera wyczerpującą listę możliwych oddziaływań preparatów ziołowych na hemostazę [477]. Wiele z nich zmniejsza agregację płytek *in vitro*. Dodatkowo, niektóre wchodzi w interakcje z lekami przeciwplatekowymi i przeciwzakrzepowymi.

Miłorząd japoński jest jednym z najszerzej stosowanych preparatów ziołowych w Europie. Chociaż wyniki badań *in vitro* wykazują zahamowanie agregacji płytek krwi, w obecnych badaniach klinicznych nie zaleca się stosowania tego preparatu jako leku przeciwplatekowego. Chociaż znane są opisy przypadków spontanicznego krwawienia po zażyciu preparatów miłorzębu japońskiego, wynik badania z randomizacją i podwójnie ślepą próbą z placebo u zdrowych ochotników nie wykazał wpływu wyciągów z miłorzębu japońskiego na czas krwawienia oraz krzepnięcie [479]. Metaanaliza 18 badań typu RCT nie wykazała większego ryzyka krwawienia związanego z standardowymi wyciągami miłorzębu japońskiego przyjmowanymi codziennie [480]. Również terapia łączona miłorzębu japońskiego z ASA [481, 482] cilostazolem [483] czy tiklopidyną [484] nie wpływa na parametry krzepnięcia.

Dieta oraz odżywki mogą również zmieniać funkcje płytek krwi, co powoduje, że przedoperacyjne monitorowanie funkcji płytek krwi może być konieczne [485]. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega 3 zmniejszają tworzenie fibryny, co objawia się zaburzeniami krzepnięcia u zdrowych osób [486]. Znaczenie tygo wpływu w warunkach klinicznych nie jest wiadome.



**11.2. CHOROZY Z WRODZONYMI SKAZAMI KRWOTOCZNYMI****11.2.1. OCENA PRZEDOPERACYJNA**

Gdy podejrzewa się wrodzoną skazę krwotoczną (IBD, *inherited bleeding disorder*), należy rozważyć skierowanie chorego na konsultację hematologiczną w celu oceny i zaplanowania zabiegu. **2C**

Zaleca się użycie specjalnych narzędzi w celu wykrywania i przewidywania okołoperacyjnego ryzyka krwawienia przed zabiegami operacyjnymi i procedurami inwazyjnymi. **1C**

Wrodzone skazy krwotoczne można podzielić na pierwotne i wtórne, do których odpowiednio należą: VWD, defekty płytkowe i niedobory czynników krzepnięcia. Szacuje się, że przynajmniej 1% populacji ma IBD. Prawdopodobnie wiele osób pozostaje jednak niezdiagnozowanych. Zaburzenia te można wykryć przedoperacyjnie przy użyciu narzędzi do oceny krwawienia (BAT, *bleeding assessment tool*), które obejmują usystematyzowany wywiad oraz algorytm diagnostyczny służący do oceny punktowej objawów krwawienia [488].

Wyniki badań prospektywnych wykazały, że standardowe kwestionariusze krwawienia mają dużą ujemną wartość predykcyjną, ale małą/umiarkowaną dodatnią wartość predykcyjną zarówno u dorosłych [488–491] oraz dzieci kierowanych w celu poszerzenia diagnostyki [492, 493]. Punktacja wynosząca poniżej 3 może ogólnie wskazywać na skazę krwotoczną u dorosłych [494], ale wykazano różnice w zależności od wieku i płci [495]. Nigdy nie określono przydatności tej punktacji u chorych z ciężkim zaburzeniem krzepnięcia.

U chorych z podejrzeniem IBD, dalsza diagnostyka powinna być prowadzona przez hematologa, ponieważ skuteczność testów laboratoryjnych u chorych z krwawieniem z powłok i błon śluzowych jest niska [496]. Zasadniczą sprawą pozostaje rozróżnienie między niegroźnymi objawami krwawienia, które są często zgłaszane przez osoby zdrowe, a poważnymi objawami krwawienia, które powinny być wzięte pod uwagę [497]. Zdolność oceny punktowej do różnicowania pomiędzy istotnym i niegroźnym krwawieniem oceniono ostatnio u zdrowych dzieci [498]. Kiedy u dzieci podejrzewano VWD na podstawie wyniku według punktacji krwawienia wynoszącego co najmniej 3, czułość, swoistość oraz dodatnia i ujemna wartość predykcyjna wynosiły odpowiednio: 97,2; 97,1; 48,6 oraz 99,9%, potwierdzając, że punktacja krwawienia jest odpowiednim narzędziem do oceny dzieci podejrzewanych o VWD.

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym obejmującym 796 chorych z różnymi typami VWD, punktacja według skali krwawienia wynosząca ponad 10 przewidywała epizody krwawienia wymagające leczenia [499]. Podobne wyniki uzyskano u chorych z VWD typu 2, chorzy z punktacją powyżej 9 wykazywali niemal sześciokrotnie zwiększone ryzyko krwawienia niż ci, u których punktacja pozostawała w normie [500].

**11.2.2. OGÓLNE POSTĘPOWANIE W OKRESIE OKOŁOPERACYJNYM**

U chorych z wrodzonymi skazami krwotocznymi zabieg operacyjny można bezpiecznie przeprowadzić pod warunkiem właściwego przygotowania się, odpowiedniego postępowania substytucyjnego oraz współpracy wielodyscyplinarnej. **C** Chorych z wrodzonymi skazami krwotocznymi należy przygotowywać do zabiegu we współpracy z hematologiem, najlepiej w dedykowanych centrach z dużym doświadczeniem w zaburzeniach krzepnięcia. **1C**

U chorych z wrodzonymi skazami krwotocznymi w zależności od typu zabiegu powinno się dążyć do wyrównania zaburzeń krzepnięcia. **2C**

Operacja u chorych z wrodzonymi skazami krwotocznymi, kiedyś uznawana za bezwzględnie przeciwwskazaną, ciągle stanowi wyzwanie z powodu ryzyka powikłań krwotocznych. Aktualne dane wskazują jednak, że można uzyskać dobre wyniki chirurgiczne w wielu różnych procedurach, pod warunkiem że odpowiednio zaplanowano leczenie substytucyjne oraz zapewniono opiekę zespołu wielodyscyplinarnego [501–506]. Chociaż u chorych z ciężkimi IBD operacja jest interwencją szczególnie wymagającą, zwłaszcza w krajach biednych [507], często stanowi interwencję ratującą życie lub kończynę, którą należy odjąć. W jednym z badań ankietowych przeprowadzonych w 26 ośrodkach leczenia hemofilii w Europie, średni odsetek powikłań krwotocznych podczas dużych zabiegów chirurgicznych wyniósł 10% [508]. Mimo częstszych krwotocznych powikłań okołoperacyjnych u chorych z IBD [509] wykazano również, że wyniki leczenia były podobne do wyników uzyskanych w grupie kontrolnej (bez skazy krwotocznej) [504, 510–513].

W ostatnich dekadach TKA, była najczęstszą procedurą wykonywaną u dorosłych chorych z hemofilią. Odległe wyniki leczenia po TKA u 74 chorych z hemofilią wykazały dobrą jakość protezy po 5 i 10 latach oraz istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych [514]. Analiza danych amerykańskich baz danych w odniesieniu do powikłań pooperacyjnych do 8 lat po TKA u chorych z hemofilią (n = 3396) oraz VWD (n = 1379), w porównaniu z grupą kontrolną obejmującą chorych bez zaburzeń krzepnięcia (odpowiednio n = 427 132 oraz n = 384 657), wykazała istotnie większy odsetek zakażeń, przetoczeń krwi, powikłań internistycznych oraz rewizji chirurgicznej po TKA u chorych z wrodzonymi skazami krwotocznymi.

Wyniki leczenia w chirurgii ogólnej i brzusznej [516, 517] guza rzekomego [518, 519] oraz chirurgii onkologicznej [520], interwencjach urologicznych [511], chirurgii laparoskopowej [504], interwencjach wieńcowych [521–523] i kolonoskopiach [524] również były przedmiotem badań. Różne rodzaje zabiegów przeprowadzane są również z powodzeniem

u chorych z inhibitorami krzepnięcia [525–527]. Przebieg porodów u pacjentek z IBD jest jednak niezadowalający, z powodu częstego występowania krwotoku po porodzie, pomimo leczenia specjalistycznego [528].

Dalsze dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności procedur chirurgicznych pochodzą z przeglądów wyników leczenia chirurgicznego u dzieci z IBD [529–531]. Najczęstszą interwencją było obrzezanie, zabiegi stomatologiczne, implantacja centralnego dostępu naczyniowego oraz tonsilektomia.

W największej bazie zawierającej dane 508 chorych po tonsilektomii z VWD lub hemofilią, odsetek wczesnych krwotoków wyniósł 1,6% i był zbliżony do populacji ogólnej. Późny krwotok wystąpił u 15% chorych, czyli znacząco częściej niż w przypadku osób zdrowych, gdzie odsetek ten wyniósł 1 do 3% [530]. Małe serie przypadków u dzieci z IBD poddawanych zabiegom na migdałkach podają zróżnicowaną częstość krwotoku: niższą [532–535] zbliżoną [536, 537] lub wyższą [538] w stosunku do zdrowych chorych. Dane te wskazują, że protokoły okołoperacyjne mogą być ulepszone w celu dalszego zmniejszenia ryzyka krwotoku.

Obrzezanie jest często wykonywaną procedurą u dzieci z wrodzonymi skazami krwotocznymi, a wyniki leczenia bywają zróżnicowane [529, 539]. Odsetek powikłań krwotocznych u chorych z hemofilią waha się od małego (0–6%) [512, 540–542] do dużego [543] i zależy od ośrodka oraz zastosowanego protokołu. Jeżeli IBD nie została jednak zdiagnozowana przed interwencją, odsetek krwawień może być nawet większy [541]. Odpowiednia terapia substytucyjna oraz okołoperacyjna współpraca z hematologiem zostały uznane za istotne elementy opieki w dużym retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Iranie [544]. Spośród 423 przypadków z różnymi IBD, ogólny odsetek krwawień po obrzezaniu wyniósł 57%, w przeciwieństwie do braku powikłań krwotocznych u 151 chorych, którzy byli prawidłowo prowadzeni.

Niską częstość krwawień również zaobserwowano podczas ekstrakcji zębów u chorych z IBD [545–548]. Istnieją wątpliwości dotyczące optymalnego postępowania, a zalecenia dotyczące leczenia stomatologicznego u chorych z IBD zostały ostatnio wydane [549, 550]. Chociaż chorzy z łagodnymi IBD mogą być poddawani większości niechirurgicznych procedur stomatologicznych w miejscowych praktykach, powodzenie zapewnia bliska współpraca pomiędzy poradniami stomatologicznymi i ośrodkami zajmującymi się leczeniem hemofilii [551].

Zabiegi operacyjne u chorych z IBD powinny być przeprowadzane pod nadzorem lub w prozumieniu z hematologiem specjalizującym się w zaburzeniach krzepnięcia, jeżeli to możliwe w specjalnych ośrodkach, gdzie istnieją środki umożliwiające diagnostykę i leczenie [506, 508, 552–558]. Podejście wielodyscyplinarne, indywidualny plan przedoperacyjny, przeprowadzenie zabiegu w ośrodkach lecze-

nia hemofilii są szczególnie zalecane w celu minimalizacji ryzyka [525, 559, 560]. Ostatnio opublikowano metodologię certyfikacji tych ośrodków w Europie [561].

Brakuje wystarczających danych pochodzących z badań typu RCT wskazujących na najskuteczniejszy i najlepiej tolerowany sposób leczenia i prewencji krwawień u chorych z IBD [562]; jednak rozległe i niewielkie zabiegi operacyjne są przeprowadzane u tych chorych zgodnie z krajowymi i międzynarodowymi wytycznymi opartymi na danych pochodzących z badań obserwacyjnych.

Zasadniczy element terapii okołoperacyjnej u chorych z IBD stanowi uzupełnienie brakującego czynnika krzepnięcia podczas procedury inwazyjnej oraz po niej: 1 do 5 dni dla małych zabiegów operacyjnych oraz 7 do 14 dni dla rozległych zabiegów operacyjnych [508, 557, 559]. Specyficzne wymagania takich chorych w okresie okołoperacyjnym będą omówione dla poszczególnych zaburzeń krzepnięcia.

### 11.2.3. SPECYFICZNE POSTĘPOWANIE W OKRESIE OKOŁOPERACYJNYM

#### 11.2.3.1. Choroba von Willebranda

U chorych na VWD zaleca się stosowanie desmopresyny jako leku pierwszego wyboru podczas niewielkiego krwawienia/ zabiegu. Standardowa dawka to  $0,3 \mu\text{g kg}^{-1}$  rozpuszczone w 50 ml 0,9% NaCl i podane dożylnie w ciągu 20 do 30 min, dawkę tę można powtarzać co 12 do 24 godz., nie dłużej niż przez 3 dni. **1C**

Podczas masywnego krwawienia/rozległego zabiegu operacyjnego zaleca się uzupełnienie VWF przy użyciu preparatów osoczo pochodnych. Sposoby podawania można odnaleźć w opublikowanych wytycznych. **1C**

Jako leczenie uzupełniające można zastosować leki hamujące fibrylizę. Sposoby podawania można odnaleźć w opublikowanych wytycznych. **2C**

Choroba von Willebranda jest najczęstszym wrodzonym zaburzeniem układu krzepnięcia i występuje z częstością 0,6 do 1,3% [557]. Krwawienie w VWD jest spowodowane upośledzoną adhezją płytek krwi i/lub zmniejszonym stężeniem czynnika VIII. Nabyty zespół von Willebranda obejmuje zaburzenia w zakresie stężenia czynnika, jego budowy lub aktywności, wynikające z innych chorób lub leczenia.

Opublikowano przeglądy i wytyczne na temat prowadzenia VWD [563, 564]. Wszystkie są zgodne co do tego, że chorzy powinni być leczeni w specjalistycznych ośrodkach, gdzie można uzyskać poradę doświadczonego hematologa i gdzie znajduje się odpowiednie zaplecze laboratoryjne. Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia VWD są jednak oparte na badaniach obserwacyjnych i seriach opisów przypadków i dlatego nie są silne.

Istnieją trzy sposoby zapobiegania lub leczenia krwawienia w VWD: uwolnienie endogennego czynnika VWF poprzez stymulację komórek śródbłonna desmopresyną;

zastąpienie czynnika VWF koncentratami pochodzącymi z osocza lub promowanie hemostazy środkami antyfibrynolitycznymi lub przetoczeniem płytek krwi.

Pomimo braku z randomizacją badań klinicznych oceniających zastosowanie desmopresyny w VWD, wykazano, że desmopresyna podnosi stężenie VWF i czynnika VIII w osoczu dwukrotnie, a nawet pięciokrotnie powyżej stężeń wyjściowych, z dobrym i bardzo dobrym wynikiem u większości dorosłych chorych chirurgicznych [565–567] oraz u dzieci [533, 537–569]. Chociaż zastosowanie DDAVP podczas ciąży jest kontrowersyjne [570], wykazano jej skuteczność w krwotoku położniczym u kobiet z zaburzeniami krzepnięcia [571].

Literatura oraz aktualne badanie ankietowe przeprowadzone przez *European Haemophilia Therapy Strategy Board* potwierdzają, że DDAVP można skutecznie zastosować u chorych poddawanych małym zabiegom i procedurom stomatologicznym u większości chorych z VWD [572]. Standardowa dawka DDAVP to 0,3  $\mu\text{g kg}^{-1}$  rozpuszczona w 50 ml 0,9% NaCl i podana dożylnie w ciągu 20–30 min, a następnie powtarzana co 12–24 godz. [557], zazwyczaj nie dłużej niż przez 3 dni, chyba że pacjent jest ściśle monitorowany, a terapia zamieniona na koncentrat czynnika, gdy dochodzi do rozwoju tachyfilaksji [572]. Nie wszyscy chorzy z VWD odpowiadają na leczenie DDAVP. Zalecana jest próbna infuzja. Pozytywną reakcję na DDAVP definiuje się jako wzrost VIII: C i VWF: RCo do powyżej 0,3 do 0,5  $\text{jm. dl}^{-1}$  [570, 572]. Odpowiedź jest obniżona u dzieci poniżej 2. roku życia [568].

Typowe działania niepożądane desmopresyny to tachyfilaksja [570] oraz hiponatremia [573].

Czynnik von Willebranda można uzupełniać za pomocą krioprecypitatu lub koncentratów czynników pochodzenia ludzkiego. Ostatnio opublikowano badanie III fazy analizujące rekombinowany VWF [574].

Obecnie zarejestrowane, otrzymywane z osocza koncentraty VWF są poddawane inaktywacji wirusowej i zawierają VWF oraz czynnik VIII w stosunku od 1:1 do 2,4:1 [575]. Preparaty, w których stosunek VWF:czynnik VIII jest powyżej 1, są preferowane w leczeniu VWD [576]. Prewencja krwawienia podczas operacji, zwłaszcza w zabiegach pilnych, gdy konieczne jest zapewnienie wyższych stężeń czynników krzepnięcia w krótkim czasie, jest jednak osiągnięta poprzez podaż preparatów, które mają wyższe stężenie czynnika VIII [557]. W zabiegach przeprowadzanych w trybie pilnym można również użyć łącznie oczyszczonego czynnika VIII oraz oczyszczonego czynnika VWF [563].

Koncentraty czynnika VWF pochodzące z osocza mogą zapobiec nadmiernemu krwawieniu u ponad 90% chorych z VWD [576]. Skuteczność potwierdzono u operowanych dzieci [577–581] oraz u chorych dorosłych z VWD [566, 577, 580, 582–594]. Warianty 3 i 2 VWD mogą być jednak bardzo ciężkie do prowadzenia i nie jest pewne, czy zostanie przy-

wrócona homeostaza, nawet gdy stężenia osoczowe zostały przywrócone do normy [563].

W leczeniu/ profilaktyce krwawienia podczas dużych zabiegów operacyjnych zaleca się dawkę nasycającą 40–60  $\text{jm. kg}^{-1}$  i dawki podtrzymujące 20–40  $\text{jm. kg}^{-1}$  co 8–24 godzin przez 7 do 14 dni [557]. Dla mniejszych zabiegów, dawki są nieco niższe, podaje się je rzadziej i przez krótszy czas (1–5 dni). Dawkowanie powinno być jednak dostosowane indywidualnie, w zależności od wyjściowego stężenia VWF chorego, farmakokinetyki poszczególnych preparatów, rodzaju i intensywności krwawienia lub procedury [579, 580, 595, 596].

Okołoperacyjne monitorowanie stosunków FVIII:C i vWF:RCo może pomóc ustalić odpowiednie dawkowanie [557]. W przypadku ciężkiego krwawienia lub profilaktyki podczas rozległego zabiegu stężenie VWF:RCo oraz czynnika VIII powinny wynosić odpowiednio 100 do 200  $\text{jm. dl}^{-1}$  i 100 do 250  $\text{jm. dl}^{-1}$  [577]. Dalsze dawkowanie powinno zapewnić stężenie VWF:RCo i czynnika VIII powyżej 50  $\text{jm. dl}^{-1}$  przez 7 do 10 dni [557, 563, 580]. W prewencji krwawienia podczas małych zabiegów stężenie czynnika VWF:RCo i czynnika VIII powinno być wyższe niż 30  $\text{jm. dl}^{-1}$  (preferencyjnie > 50IU  $\text{dl}^{-1}$ ) utrzymywane przez 1–5 dni [557]. Czas krwawienia i czas PFA-100 nie są odpowiednie do monitorowania okołoperacyjnego [563], a ich zastosowanie jest kontrowersyjne [597].

Działania niepożądane koncentratów VWF obejmują reakcje alergiczne anafilaktyczne [577].

Koncentraty VWF zawierają czynnik VIII i dlatego potencjalnie niosą ze sobą ryzyko zakrzepowo-zatorowe [598, 599]. Utrzymanie stężenia poniżej 250% dla czynnika VIII: C i poniżej 200% dla VWF: RCo może zmniejszać ryzyko zakrzepicy [557]. Należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową, kiedy obecne są inne czynniki ryzyka szczególnie, gdy stężenia VWF i czynnika VIII są prawidłowe lub ponadnormatywne [600].

Leczenie antyfibrynolityczne może ułatwić proces krzepnięcia. Wyniki leczenia z zastosowaniem EACA w połączeniu z DDAVP w operacjach migdałków były zróżnicowane [537, 538]. U osób dorosłych zaleca się dawkę 4–5 g EACA (doustnie lub dożylnie), a następnie wlew 1g  $\text{h}^{-1}$  do czasu opanowania krwawienia lub przez 5–7 dni po zabiegu. Kwas traneksamowy podaje się dożylnie w dawce 10  $\text{mg kg}^{-1}$  co 8–12 godz. [557, 601].

#### 11.2.4. ZABURZENIA FUNKCJI PŁYTEK KRWI

U chorych z łagodnymi wrodzonymi zaburzeniami funkcji płytek krwi można rozważyć zastosowanie desmopresyny w celu zapobiegania/leczenia krwawienia okołoperacyjnego. **2C**

Podczas zabiegów u chorych z wrodzonymi zaburzeniami funkcji płytek krwi jako uzupełniające leczenie hemostatyczne można zastosować leki hamujące fibrylizację. **2C**

U chorych z trombastenią Glanzmanna poddawanych do zabiegom chirurgicznym zaleca się rozważyć zastosowanie rFVIIa. **1C**

U chorych z wrodzonymi zaburzeniami funkcji płytek krwi nie zaleca się rutynowego przetaczania koncentratów krwi- nek płytkowych. **1C**

Występowanie wrodzonych zaburzeń płytek krwi (IPD, *inherited platelet disorders*), chociaż rzadkie, jest prawdopodobnie zaniżone ze względu na nierozpoznanie wszystkich przypadków [602]. Zaburzenia płytek krwi są heterogenne, jeżeli chodzi o ciężkość, mechanizmy, częstość występowania i tylko kilka scharakteryzowano na poziomie molekularnym. Mogą zaburzać produkcję płytek krwi, morfologię oraz funkcje, w związku z tym zaproponowano wiele systemów klasyfikacyjnych [555, 603].

Do najważniejszych IPD należy trombastenia Glanzmanna (zaburzenie integralności receptora alfa IIb  $\beta_3$ ) oraz zespół Bernard-Soulier (dysfunkcja lub brak receptora GPIIb/IX/V). Obie choroby mogą powodować ciężkie krwawienie [555, 604]. Krwawienie w innych zaburzeniach płytkowych jest najczęściej łagodne/umiarkowane, dlatego opisywane jako łagodne zaburzenia krwotoczne (MBD, *mild bleeding disorders*) [555]; należy tu VWD. Typowo objawiają się jako krwawienie skórno-słuzówkowe lub jako krwawienie po urazie, zabiegach chirurgicznych lub stomatologicznych.

Diagnostowanie zaburzeń funkcji płytek krwi stanowi wyzwanie, ponieważ mogą być one niewykrywalne na podstawie wywiadu chorobowego [555]. Brakuje zależności pomiędzy ciężkością krwawienia a funkcją VWF/płytek krwi, przy czym w jednym badaniu skuteczność diagnostyczna testów laboratoryjnych w odniesieniu do krwawienia skórno-słuzówkowego wynosiła jedynie 40% [496]. PFA-100 cechuje wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych i nie nadaje się do oceny ryzyka krwawienia [555, 605]. Czasy krzepnięcia PFA-100 nie są wystarczająco czułe, aby zalecać je jako test przesiewowy układu krzepnięcia [606], chociaż korelują z intensywnością krwawienia w wywiadzie [607]. Ostatnio wydano zalecenia dotyczące diagnostyki laboratoryjnej IPD [608].

Wytyczne postępowania z chorymi z IPD, dotyczące także okresu okołoperacyjnego, również zostały opublikowane [555, 609]. Leczenie obejmuje podawanie DDAVP, rFVIIa, KKP oraz leków antyfibrynolitycznych.

Według analizy zastosowania DDAVP w IPD jej skuteczność jest zróżnicowana w łagodnych i ciężkich zaburzeniach płytek krwi [603]. Większość danych wspierających kliniczną skuteczność DDAVP w IPD pochodzi z opisów przypadków lub małych serii przypadków [555] i jednego dawno opu-

blikowanego badania kontrolnego z placebo [610]. Wynik tego ostatniego wykazał, że DDAVP skracala czas krwawienia i była wystarczająco cenna dla okołoperacyjnego postępowania u wybranych pacjentów, zwłaszcza u tych z prawidłową gęstością ziarnistości. W badaniu prospektywnym obejmującym 5649 chorych poddawanych zabiegom planowym, 254 chorych miało zdiagnozowaną nabytą lub wrodzoną skazę krwotoczną przy użyciu PFA-100. Przeporacyjna podaż DDAVP u tych 254 chorych prowadziła do normalizacji zaburzeń płytek krwi w 90% przypadków i nie było różnic w odsetku przetoczeń w porównaniu z chorymi bez zaburzeń krzepnięcia [611]. Kolejne opisy przypadków potwierdzają skuteczność DDAVP w profilaktyce krwawień okołoperacyjnych w niektórych łagodnych IPD [612].

Poprawa pierwotnej hemostazy spowodowana DDAVP u chorych z defektami płytek, podobnymi do działania ASA, wynika głównie z isototnego zwiększenia stężenia VWF [613]. Ilościowa laboratoryjna ocena odpowiedzi na DDAVP u chorych z wrodzonymi skazami krwotocznymi, innymi niż VWD lub hemofilia, jest jednak w dalszym ciągu niepewna, a użycie DDAVP pozostaje empiryczne [570]. Ostatnio wykazano, że DDAVP selektywnie poprawia aktywność prokoagulacyjną płytek krwi, co stanowi kolejny mechanizm zwiększający stężenie VWF [614].

Rzadko potwierdzano skuteczność DDAVP w trombastenii Glanzmanna [604]. Jeśli desmopresyna jest przeciwwskazana lub okazuje się nieskuteczna, chorzy powinni otrzymać KKP lub być może rFVIIa [555].

Ostatnio opublikowany przegląd przytoczył dane z jednego rejestru, jednego badania typu *open-label* oraz 40 opisów przypadków, obejmujących w sumie 172 epizodów krwawienia oraz 62 procedury u chorych z trombastenią Glanzmanna leczonych rFVIIa [615]. Wykazano skuteczność preparatu w leczeniu okołoperacyjnego krwawienia sięgającą ponad 90%. Mogło to być jednak spowodowane nie tylko podażą rFVIIa, ale zastosowaną łączoną terapią multimodalną. Zarejestrowano pięć powikłań zakrzepowozatorowych.

W międzynarodowym rejestrze zastosowania rFVIIa od momentu wprowadzenia leku na rynek znajduje się 96 chorych z trombastenią Glanzmanna poddawanych 216 procedurom chirurgicznym (179 małych, 37 dużych) pomiędzy 2007 i 2011 [616]. W sumie 49 chorych miało przeciwciała lub wykazywało oporność na przetoczenia płytek krwi. W odniesieniu do wszystkich chorych, niezależnie od obecności przeciwciał/oporności na przetoczenia płytek krwi, podaż rFVIIa osobno bądź w połączeniu z przetoczeniami płytek i/lub lekami antyfibrynolitycznymi, prowadziła do skutecznej hemostazy z niewielkim odsetkiem działań niepożądanych. U chorych bez przeciwciał/oporności na płytki, rFVIIa wykazywał 100-procentową skuteczność zarówno w małych, jak i dużych procedurach chirurgicznych, podo-

benie jak w przypadku przetoczeń płytek krwi. U chorych z przeciwciałami/opornością na przetoczenie, skuteczność rFVIIa wynosiła odpowiednio: 91 i 100% dla małych i dużych zabiegów chirurgicznych, co było porównywalne z przetoczeniami płytek krwi. Rekombinowany aktywny czynnik VII był również skuteczny w leczeniu krwawienia niechirurgicznego u chorych z trombastenią Glanzmanna [617]. Nie ma wiarygodnych danych dotyczących stosowania rekombinowanego aktywnego czynnika VII w krwawieniach spowodowanych nieprawidłową czynnością płytek krwi i lek nie jest zarejestrowany do stosowania w innych zaburzeniach płytkowych.

W rejestrach wspomnianych wcześniej, przetoczenie płytek krwi było skuteczne w leczeniu krwawienia chirurgicznego i niechirurgicznego u chorych z trombastenią Glanzmanna [616, 617]. Skuteczność przetoczeń płytek krwi u chorych z przeciwciałami lub opornością może wynikać z przejściowej obecności inhibitorów.

Eltrombopag, doustny agonista receptora trombopoetyny był z powodzeniem użyty zamiast przetoczeń płytek krwi dla zwiększenia liczby płytek krwi u chorych z chorobą związaną z MYH9 [618].

Zastosowanie leków antyfibrynolitycznych we wrodzonych skazach płytkowych nie jest oparte na dowodach naukowych. Leki te stabilizują skrzep i są skuteczne jako leczenie uzupełniające [555, 604]. Kwas traneksamowy może jednak częściowo odwrócić działanie kłopidogrelu w kardiologii [619]. To działanie może się przyczyniać do skuteczności leków antyfibrynolitycznych w krwawieniu chirurgicznym i niechirurgicznym u chorych z wrodzonymi skazami płytkowymi, takimi jak trombastenia Glanzmanna [616, 617]. W kolejnym badaniu chorzy z trombastenią Glanzmanna z krwawieniem lub poddawani chirurgicznemu procedurom stomatologicznym byli leczeni lekami antyfibrynolitycznymi, z dodatkiem lub bez rFVIIa. W większości przypadków łagodnego/umiarkowanego krwawienia skórno-słuzówkowego, leki antyfibrynolityczne oraz metody miejscowe oceniono jako wystarczająco skuteczne, w związku z czym nie było konieczności podania rFVIIa [620].

#### 11.2.5. HEMOFILIA A I B

U chorych z hemofilią zaleca się w okresie okołoperacyjnym adekwatną terapię substytucyjną, aby zapewnić bezpieczny przebieg zabiegu operacyjnego. **1C**

U chorych z hemofilią terapia substytucyjna (docelowy poziom czynnika krzepnięcia i czas trwania terapii) w okresie okołoperacyjnym powinna być zgodna z wytycznymi. **2C** U chorych z hemofilią w substytucyjnej terapii okołoperacyjnej zaleca się albo czynniki rekombinowane, albo koncentraty osoczo pochodne. **1C**

W okresie okołoperacyjnym czynniki krzepnięcia powinny być podawane we wlewach ciągłych. **2C**

U chorych z hemofilią i obecnymi przeciwciałami można rozważyć zastosowanie rFVIIa lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny. **2C**

U chorych z hemofilią jako okołoperacyjną terapię uzupełniającą można użyć leków hamujących fibrynolizę. **2C**

U chorych z łagodną hemofilią A jako leczenie pierwszego wyboru można zastosować desmopresynę, pod warunkiem że stężenie czynnika VIII może być podniesione do odpowiedniego wysokiego poziomu terapeutycznego. **2C**

Hemofilia jest recesywną, związaną z chromosomem X wrodzoną skazą krwotoczną, która charakteryzuje się niedoborem czynnika VIII (hemofilia A) lub czynnika IX (hemofilia B). Te niedobory wynikają z mutacji odpowiednich genów kodujących czynniki krzepnięcia i dotyczą męskich potomków kobiet, które są nosicielkami zmutowanego genu [559]. Szacunkowa częstość występowania to 1:10 000 porodów, przy czym hemofilia A stanowi 80 do 85% wszystkich cierpiących na hemofilię.

U chorych na hemofilię mogą występować samoistne krwawienia do stawów i/lub nadmierne krwawienie po urazach oraz zabiegach operacyjnych [559]. Kliniczne nasilenie krwawienia koreluje ze stopniem niedoboru. Hemofilię klasyfikuje się na podstawie poziomu osoczonego czynnika VIII lub aktywności IX na: ciężką — poniżej 1%, umiarkowaną — 1–5% oraz łagodną — gdy wynosi 5–40% normy [621]. Chorzy z lekką postacią zaburzenia krwawia nadmiernie tylko po urazach lub zabiegach operacyjnych i mogą mieć prawidłowe wyniki rutynowych badań układu krzepnięcia [622]. Niektóre nosicielki genu hemofilii mają obniżone stężenia czynników krzepnięcia i jest to ważne, gdy bywa potrzebne uzupełnienie danego czynnika [559].

Leczenie za pomocą uzupełniania czynników krzepnięcia może wyzwać powstawanie przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII lub IX, zwanych inhibitorami. Problem ten częściej dotyczy ciężkich postaci hemofilii [556]. Wytworzenie przeciwciał może zmienić obraz kliniczny lekkiej postaci hemofilii do postaci ciężkiej [622].

Nabyta hemofilia jest rzadkim, ale potencjalnie zagrażającym życiu zaburzeniem krwotocznym spowodowanym wytworzeniem autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi VIII lub IX. Może być związana z chorobą nowotworową, chorobą autoimmunologiczną, reakcją na leki lub ciążą [623].

Oznaczanie czynników krzepnięcia jest niezbędne dla postawienia diagnozy oraz monitorowania leczenia [559]. Globalne testy krzepnięcia są korzystne ze względu na bardziej obiektywny sposób oceny fenotypu hemofilii oraz odpowiedzi na leczenie, w szczególności u chorych, którzy wytwarzają inhibitory w stosunku do brakujących czynników krzepnięcia a którzy wymagają środków omijających (tj. FEIBA) dla hemostazy [624].

Leczenie hemofilii obejmuje wlewy brakujących czynników krzepnięcia, profilaktycznie albo w związku z krwawieniem. Łagodne postacie hemofilii można leczyć DDAVP i kwasem traneksamowym zamiast czynnikami krzepnięcia [556].

Chociaż brakuje badań wysokiej jakości, w przeglądzie systematycznym oraz w badaniu ankietowym praktyk w Europie, terapia substytucyjna okazała się skuteczna w okołoperacyjnym leczeniu hemofilii A [508]. W większości przypadków istniała zbieżność pomiędzy intensywnością a czasem prowadzenia terapii substytucyjnej, wynikającym z badań oraz praktyki klinicznej. Brak zgodności co do optymalnej terapii substytucyjnej jest bardziej widoczny w populacji dziecięcej oraz typach zabiegów, które są wykonywane w tej grupie wiekowej [529]. Ponadto u najmłodszych dzieci okresy półtrwania czynników VIII i IX są krótsze i konieczne jest ich częstsze dawkowanie [529].

Efekty kliniczne różnych poziomów czynników krzepnięcia nie były poddane analizie, w związku z tym nie można określić minimalnych stężeń hemostatycznych czynników krzepnięcia [625]. W związku z tym, wytyczne Światowej Federacji Hemofilii (WFH, *World Federation of Hemophilia*) zalecają różne sposoby leczenia substytucyjnego w zależności od dostępnych danych [559]. Podczas TKA terapia substytucyjna z zapewnieniem wysokich poziomów czynników krzepnięcia była korzystniejsza w odniesieniu do procesu gojenia oraz zmniejszała odsetek zakażeń [626].

W rzadkich przypadkach, kiedy nie ma dostępu do monitorowania aktywności czynnika VIII, u chorych z hemofilią poddawanych operacjom ortopedycznym w trybach planowym i pilnym, wykazano skuteczność i bezpieczeństwo standardowego sposobu leczenia (50–70 jm.  $\text{kg}^{-1}$  przed zabiegiem, następnie 30–40 jm. co 8–12 godzin przez dzień 1. do 3., 20–30 jm.  $\text{kg}^{-1}$  co 8–12 godzin w dniach 4. do 10. a następnie co 24 godziny do momentu zakończenia okresu intensywnej rehabilitacji) [506].

Osocze świeżo mrożone oraz krioprecypitat zawierają względnie niskie stężenia czynników krzepnięcia oraz niosą ze sobą ryzyko przeniesienia choroby wirusowej. Produkty te wskazane są tylko wtedy, gdy nie ma dostępu do koncentratów czynników krzepnięcia [559].

Chociaż zarówno preparaty pochodzące z osocza, jak i produkty rekombinowanych czynników krzepnięcia okazały się skuteczne w zapobieganiu/leczeniu krwawień u chorych na hemofilię, preferencyjne użycie któregoś z nich pozostaje przedmiotem dyskusji [627, 628]. Zalecenia WFH nie wskazują na wyższość produktów rekombinowanych lub uzyskanych z osocza [559], a czteroletnie badanie bezpieczeństwa nie wykazało różnic pomiędzy klasą lub producentem pod względem wytwarzania inhibitorów [629]. Bezpieczeństwo i skuteczność rekombinowanego

czynnika VIII zostały potwierdzone w dalszych badaniach obserwacyjnych u osób poddawanych zabiegom operacyjnym [630, 631].

Ponadto wynik prospektywnego badania kohortowego wykazał, że stopień oczyszczenia czynnika VIII, ale nie źródło, z którego pochodzi produkt, wpływa na powstawanie inhibitorów, niezależnie od innych czynników ryzyka [632]. Ostatnio opublikowana metaanaliza wykazała, że intensywne leczenie jest silnym czynnikiem ryzyka powstania inhibitorów; wpływ typu czynnika VIII winiła w głównej mierze z czynników zaburzających [633].

W hemofilii B wykazano również, że zarówno produkty pochodzące z osocza jak i rekombinowane są skuteczne w leczeniu okołoperacyjnym [591, 634–639], a wyniki leczenia porównywalne do uzyskiwanych u chorych bez hemofilii [640].

Ciągły wlew czynników krzepnięcia w porównaniu z pojedynczym wstrzyknięciem może zmniejszyć niepotrzebne skoki stężenia, po których następuje obniżenie stężenia do subterapeutycznego [641]. Wykazano, że u chorych z ciężką postacią hemofilii A, poddawanych zabiegom operacyjnym, wlew ciągły zmniejszał dawkowanie czynnika VIII o 36% w porównaniu z podaniem pojedynczym, jednocześnie zmniejszając częstość poważnych powikłań krwotocznych do zera (w porównaniu z częstością wynoszącą 17% u chorych otrzymujących czynnik w pojedynczych wstrzyknięciach;  $p=0,06$ ). Skuteczność wlewu ciągłego potwierdzono w innych badaniach [642–645]. Ze stosowaniem wlewu ciągłego wiązano zwiększone ryzyko powstawania inhibitorów [646], ale inne dane nie potwierdzają tego ryzyka [630, 647]. Wlew ciągły stosuje się u niemal połowy chorych poddawanych dużym zabiegom ortopedycznym [508]. Wynik badania nieinterwencyjnego przeprowadzonego w 12 ośrodkach, analizującego 12 chorych z ciężką hemofilią A poddanych 28 zabiegom operacyjnym wykazał, że w 95% pomiarów stężenie czynnika VIII było prawidłowe, a skuteczność i bezpieczeństwo terapii oceniono jako dobre/doskonałe [648]. Cewniki centralne krótkoterminowe mogą być użyte w okresie okołoperacyjnym do ciągłej podaży czynników [649].

Ciągły wlew czynnika IX również wiązał się z doskonałą hemostazą i bezpieczeństwem [502, 639].

Krwawienie u chorych na hemofilię z inhibitorami leczy się zwykle za pomocą preparatów omijających, takich jak PCC (aktywowane, które mogą tworzyć trombinę bez potrzeby podawania czynnika VIII, lub nieaktywowane) lub rFVIIa [650–653].

W badaniach retrospektywnych [654] i prospektywnych [655] potwierdzono skuteczność aPCC, kryteria uzyskania zadowalającej hemostazy spełniono w ponad 80% przypadków. W badaniach tych działania niepożądane były rzadkością.

W odniesieniu do PCC aktualne wytyczne zalecają dawkę 75–100 jm. kg<sup>-1</sup> podaną przed zabiegiem operacyjnym, a następnie w odstępach 8-godzinnych przez 7 dni, kolejno w odstępach 12 godzin przez okres do trzech tygodni [503, 656]. Pomimo obaw dotyczących możliwego ryzyka zakrzepowego, coraz częściej PCC stosowany jest łącznie z kwasem traneksamowym [657].

Uaktualniona analiza zastosowania rFVIIa w leczeniu krwawienia okołoperacyjnego u pacjentów z inhibitorami wykazała ogólną skuteczność wynoszącą 84% i częstość wyępowania powikłań zakrzepowych wynoszącą 0,025% dla procedur zawartych w tej analizie [658]. Dalsze badania dotyczące bezpieczeństwa [659], analiza baz danych [653, 660, 661] i przeglądów [662] wykazały podobne wyniki u chorych poddawanych operacjom.

Bezpieczeństwo większych niż rekomendowane przez producenta dawek rFVIIa została ostatnio potwierdzona przez inne badanie [663]. Dzieci cechują się szybszym metabolizmem rFVIIa i zaleca się stosowanie większych dawek [529].

Wykazano, że zastosowanie kwasu traneksamowego jako terapii uzupełniającej było bezpieczne, dobrze tolerowane i skuteczne u chorych z hemofilią z obecnością inhibitorów [664] i jest szczególnie zalecane, pod warunkiem że nie ma przeciwwskazań [659].

Przeglądy systematyczne zawarte w bazie Cochrane przeanalizowały względną skuteczność rFVIIa i aPCC w leczeniu ostrego krwawienia u chorych na hemofilię z obecnością inhibitorów [650, 665]. Wykazano podobne działanie hemostatyczne rFVIIa i aPCC, bez zwiększenia ryzyka zakrzepowo-zatorowego. W przeciwieństwie do tego, metaanaliza wykazała, że rFVIIa jest bardziej skuteczny w leczeniu krwawień stawowych u chorych z inhibitorami [666]. Brytyjskie wytyczne zalecają stosowanie obu preparatów omijających w dawkach zalecanych przez producenta, a jeżeli terapia ta zawodzi — zastosowanie środków alternatywnych [667]. W dalszych badaniach udokumentowano, że zarówno rFVIIa, jak i aPCC mogą być zastosowane z powodzeniem w okresie okołoperacyjnym [525, 668, 669].

Przy braku badań porównawczych przeprowadzonych w warunkach zabiegów operacyjnych, przy wyborze preparatu omijającego inhibitory można kierować się osobistym doświadczeniem, dostępnością i kosztem poszczególnych preparatów [670]. Wybór preparatu u chorych z wysokim mianem inhibitorów jest indywidualny i zależy od wieku chorego, wcześniejszej podaży produktów osoczopochodnych, typu krwawienia, objętości rekonstruowanego leku, kosztu, skuteczności oraz bezpieczeństwa [503]. U chorych nieotrzymujących wcześniej osocza lub u chorych z hemofilią B z obecnością inhibitorów, rFVIIa jest stosowany do szybkiego osiągnięcia hemostazy. U chorych z hemofilią A, którzy otrzymali

wcześniej produkty osoczopochodne, można jednak zastosować zarówno aPCC, jak i rFVIIa.

Stosowanie leków omijających ma istotne znaczenie ekonomiczne [671]. Jeśli chodzi o koszt leczenia, rFVIIa wydaje się przynajmniej neutralny [672], a nawet korzystny [673] w stosunku do aPCC w łagodnym/umiarkowanym krwawieniu w opisywanej populacji chorych.

Ocenę odpowiedzi hemostatycznej preparatów omijających inhibitory za pomocą testów generacji trombiny lub testów wiskoelastycznych zaproponowano jako sposób na optymalizację postępowania przedoperacyjnego u indywidualnych chorych wytwarzających inhibitory [674–676].

Rozważano potencjalne ryzyko zakrzepowo-zatorowe związane z rFVIIa i aPCC [677, 678]. Zarówno podawanie rFVIIa [679], jak i aPCC [680, 681] jest zatem uważane za bezpieczne u chorych na hemofilię z obecnością inhibitorów.

Desmopresyna zwiększa stężenie osoczowe zarówno VWF, jak i czynnika VIII. W związku z tym DDAVP może być lekiem pierwszego wyboru u chorych z łagodną hemofilią A, jeśli stężenie czynnika VIII można podnieść do zakresu terapeutycznego [559]. Każdy pacjent powinien być przebadany przed zabiegiem, ponieważ istnieją istotne różnice między chorymi [682]. Odpowiedź na DDAVP zależy od wieku (jest lepsza u osób starszych) [683, 684], poziomu endogennego czynnika VIII:C [683] i typu mutacji [683–686]. Korzyści w stosunku do zastosowania czynników krzepnięcia obejmują niższy koszt, brak ryzyka wirusowego i unikanie innych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem czynników krzepnięcia. Decyzja dotycząca użycia DDAVP musi być oparta na znajomości stężenia wyjściowego czynnika VIII, uzyskanym wzroście oraz okresie, przez który leczenie jest wymagane [559]. Ostatnio opublikowany przegląd uwzględnił kilka badań prospektywnych i retrospektywnych dotyczących zastosowania DDAVP u chorych z hemofilią A podczas małych i dużych zabiegów chirurgicznych [570]. Kolejna analiza 48 pacjentów z hemofilią A (bez postaci ciężkiej) wykazała całkowitą lub częściową odpowiedź na DDAVP (czynnik VIII:C > 0,3 jm. ml<sup>-1</sup>) u 77% chorych, efekt utrzymywał się 3 godziny po podaniu w 50% przypadków [687]. Desmopresyna była również hemostatycznie skuteczna w 96% krwawień u chorych z hemofilią A, którzy odpowiadali na jej podanie [684]. W przeglądzie obejmującym 114 chorych z łagodnymi skazami krwotocznymi poddawanych zabiegom tonsilektomii, z powodzeniem zastosowano DDAVP [536]. Wydaje się jednak, że dzieci w młodszym wieku słabiej odpowiadają na DDAVP [683]. Wyniki te potwierdzają zasadność zastosowania DDAVP w krótkich, małych zabiegach chirurgicznych u chorych z hemofilią A. W prawidłowej ciąży DDAVP może być również bezpiecznie użyta podczas porodu i okresie poporodowym u nosicielek genu hemofilii [559].

Desmopresyna nie wpływa na stężenie czynnika IX i nie ma zastosowania w hemofilii B [559].

Ponieważ niestabilność skrzepu stanowi główne zaburzenie krzepnięcia w hemofilii [668], powszechną praktyką jest w Europie okołoperacyjne stosowanie leków antyfibrynolitycznych jako środka pomocniczego u tych chorych [508]. Ostatnio wykazano, że kwas traneksamowy zastosowany łącznie z czynnikami VIII lub rFVIIa normalizuje stabilność skrzepu, nawet jeżeli zastosowano najmniejsze dawki koncentratów czynników krzepnięcia, czyniąc to postępowanie u chorych z hemofilią bardziej efektywnym, pewnym i korzystnym z finansowego punktu widzenia [689].

Leki antyfibrynolityczne nie są zalecane u chorych z niedoborem czynnika IX już otrzymujących duże dawki PCC [559]. Ostatnio opublikowany raport dotyczący zastosowania klinicznego kwasu traneksamowego i aPCC łącznie, w krwawieniach i podczas operacji u chorych z obecnością inhibitorów wykazał, że hemostazę osiągnięto w prawie wszystkich przypadkach, nie było żadnych przypadków zakrzepicy lub rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego [657]. Kwas traneksamowy stosowany łącznie z preparatami omijającymi (aPCC lub rFVIIa) normalizuje stabilność skrzepu u chorych z hemofilią z obecnością inhibitorów w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną, bez wywoływania niekorzystnych, laboratoryjnych lub klinicznych działań nieporządkanych [688]. Wydaje się, że efekt jest ograniczony do oporności skrzepu fibrynowego na lizę, ponieważ wykazano że kwas traneksamowy nie wpływa na generowanie trombin wywoływane przez aPCC [690]. W ostatnio opublikowanej pracy poglądowej łącznie zastosowanie preparatu przeciw inhibitorowi oraz kwasu traneksamowego było bezpieczne, dobrze tolerowane i skuteczne u chorych z hemofilią i obecnością inhibitorów [664]. Również EACA, jako środek pomocniczy, może pomagać opanować krwawienie u chorych z hemofilią i inhibitorami [691]. Co ciekawe, EACA był skuteczny w przypadkach niedostępności lub nieskuteczności aPCC [691].

Leki antyfibrynolityczne są szczególnie zalecane w stomatologii, ponieważ wysoka aktywność fibrynolityczna śliny może łatwo destabilizować stosunkowo słaby skrzep [691]. Światowa Federacja Hemofilii zaleca, aby EACA lub kwas traneksamowy podawać przed leczeniem uzupełniającym [559]. Dawka EACA, którą należy podać wieczorem lub rano przed zabiegiem, wynosi 50–100 mg kg<sup>-1</sup> co 4–6 godzin przez 5–10 dni (maksymalnie 24 g przez 24 godziny). Dawka kwasu traneksamowego wynosi 25–50 mg kg<sup>-1</sup> doustnie co 6–8 godzin przez 10 dni. Leki te w postaci płynu można zastosować do płukania ust [559].

Kwas traneksamowy bez profilaktycznego uzupełniania czynników krzepnięcia lub DDAVP przed zabiegiem był również skuteczny w zapobieganiu krwawieniu po standardowych zabiegach endoskopowych (wyłączając biopsję

u chorych z wrodzonymi skazami krwotocznymi, wliczając łagodną i ciężką hemofilię [692].

Leki antyfibrynolityczne podawane przez 7 dni oraz DDAVP podawana w przeddzień i na dzień po zabiegu obrzezania jest właściwym postępowaniem u chorych odpowiadających na DDAVP [529]. Klej fibrynowy i/lub leki antyfibrynolityczne wydają się stosowane przez większość ośrodków przeprowadzających zabieg obrzezania [529].

Kiedy okołoperacyjna terapia substytucyjna czynnikami krzepnięcia jest odpowiednia, można rozważyć ryzyko zakrzepicy żyłnej [693]. Analiza danych pochodzących z opublikowanych serii przypadków chorych z hemofilią poddawanych alloplastyce wykazała, że szacunkowa częstość występowania objawowej choroby zakrzepowo-zatorowej wynosi 0,5% [694].

Chociaż rutynowa profilaktyka farmakologiczna zakrzepicy jest kontrowersyjna, u chorych z hemofilią poddawanych dużym operacjom ortopedycznym, połowa specjalistycznych ośrodków w Europie stosowała farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową po dużych operacjach ortopedycznych [508], w przeciwieństwie do 37% ankietowanych w USA [695] oraz 4% w analizie retrospektywnej w jednym ośrodku w USA [696]. Jeden ośrodek podaje natomiast, że po 2000 roku 82% chorych z hemofilią otrzymało okołoperacyjną profilaktykę przeciwzakrzepową i nie powodowało to częstszych powikłań krwotocznych [517]. Zaleca się indywidualne podejście do terapii przeciwzakrzepowej, oparte na miejscowym doświadczeniu klinicznym, wytycznych dla chorych bez hemofilii oraz cechach klinicznych poszczególnych chorych [697].

#### 11.2.6. RZADKIE SKAZY KRWOTOCZNE

Brakuje wystarczających danych o chorych z rzadkimi skazami krwotocznymi (RBD, *rare bleeding disorders*), aby zalecać rutynową substytucję niedoborów czynników krzepnięcia.

W krwawieniu okołoperacyjnym spowodowanym wrodzonym niedoborem czynnika VII można zastosować rFVIIa. **2C** Jeżeli rFVIIa stosuje się w celu opanowania krwawienia okołoperacyjnego u chorych z wrodzonym niedoborem czynnika VII, dawki powinny być mniejsze (np. 20–25 µg kg<sup>-1</sup> co 4–6 godz.) niż u chorych z hemofilią z inhibitorami. **2C** U chorych z innymi rzadkimi skazami krwotocznymi nie ma wystarczających danych, aby w okresie okołoperacyjnym zalecać stosowanie rFVIIa.

U chorych z łagodnymi rzadkimi skazami krwotocznymi nie ma wystarczających danych, aby zalecać w okresie okołozabiegowym desmopresynę lub leki hamujące fibrynolizę.

Rzadkie skazy krwotoczne obejmują wrodzone niedobory czynników krzepnięcia z wyjątkiem czynników VIII i IX, na przykład: niedobór fibrynogenu, protrombin, czynnika V,



czynnika VII, czynnika X, czynnika XI, czynnika XIII, różne złożone niedobory czynników krzepnięcia, a również niedobory czynników krzenia zależnych od witaminy K, czyli czynnika II, VII, IX i X [556, 698]. Występowanie RBD jest rzadkie, pomiędzy 1:500 000 i 1:2 000 000 [699, 700], co odpowiada 3–5% wszystkich wrodzonych zaburzeń krzepnięcia [701]. Niedobory czynnika VII i IX są najczęstszymi RBD [698].

Objawy kliniczne różnych RBD różnią się i obejmują krwawienie ze skóry, błon śluzowych, dostawowe i narządowe. Przydatność standardowych przesiewowych testów krzepnięcia jest ograniczona czułością testu przy bardzo małych stężeniach czynników krzepnięcia [698]. Testy oceniające globalną hemostazę są w stanie bardziej efektywnie ocenić szybkość lub ogólną ilość generowanej trombiny, tworzenie skrzepu w próbce pełnej krwi, oraz/lub polimeryzację fibryny. Testy tworzenia trombiny [702, 703] oraz tromboelstografia [704] mogą w dokładny sposób ocenić hemostazę *in vivo* oraz odpowiedź na leczenie, lepiej przewidują fenotyp kliniczny, zwłaszcza w niedoborze czynnika IX, kiedy standardowe testy nie korelują z ryzykiem krwotocznym [698].

Najlepsze sposoby leczenia, dawki i prowadzenie terapii u chorych z rzadkimi zaburzeniami krzepnięcia opisane w różnych wytycznych i przeglądach są oparte na badaniach opisowych i opiniach ekspertów o małej wiarygodności [556, 698, 699, 704–706]. Istotą leczenia RBD jest uzupełnianie brakujących czynników krzepnięcia oraz zastosowanie terapii pomocniczych (leki antyfibrynolityczne, estrogen/progestogen), kiedy jest to zasadne. Niestety w porównaniu z hemofilią, dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności kilku dostępnych preparatów są ograniczone, podobnie jak sposób ich optymalnego użycia.

Zazwyczaj zaleca się uzupełnianie czynnika krzepnięcia przy stężeniu fibrynogenu [699] poniżej 0,5 do 1 g l<sup>-1</sup> oraz poniżej 20–30% dla innych czynników krzepnięcia [698]. Do leczenia niedoborów czynników krzepnięcia można zastosować osoczo pochodne koncentraty fibrynogenu, czynnika VII, czynnika XI, czynnika XIII, dostępne są również rekombinowane czynniki VII i XIII. Rekombinowany czynnik VII a jest leczeniem z wyboru we wrodzonym niedoborze czynnika VII. Jeśli rFVIIa nie jest dostępny, korzystniejszy jest FVII pochodzący z osocza, ze względu na potencjalną trombogenną PCC [556]. Koncentrat czynników zespołu protrombiny zaleca się w niedoborach czynników II i X. Dane wspierające profilaktyczne zastosowanie PCC w niedoborze czynnika II [707, 708] lub czynnika X są jednak skąpe [709, 710]. W przypadku niedoboru czynnika XI, zarówno koncentrat czynnika XI, jak i inaktywowane przeciwwirusowo FFP są sensowne, chociaż do osłony mniejszych zabiegów może wystarczyć kwas traneksamowy [556].

Ryzyko krwawienia u chorych z RBD analizuje się na podstawie opisów przypadków oraz opinii ekspertów [699–701]. Stężenia brakujących czynników krzepnięcia nie zawsze przewidują tendencję do krwawienia. Rejestr europejski oparty na danych 489 chorych potwierdza, że minimalne stężenie konieczne do zapobieżenia krwawieniu jest różne dla poszczególnych zaburzeń [711]. Istnieje silna korelacja pomiędzy aktywnością czynnika krzepnięcia a ciężkością krwawienia w przypadku niedoboru fibrynogenu, czynnika X, czynnika XIII oraz łącznego niedoboru czynnika V i czynnika VIII [712]. Istnieje słaba korelacja pomiędzy aktywnością czynnika i ciężkością krwawienia dla izolowanego niedoboru czynnika V i czynnika VII [712]. Aktywność czynnika XI nie nadaje się do predykcji ciężkości krwawienia [712]. Przykładowo, wśród położnic z niedoborem czynnika XI, u 70% nie doszło do krwotoku poporodowego, co sugeruje brak korelacji pomiędzy stężeniem czynnika XI i ryzykiem krwotoku poporodowego [713]. Podobnie, nie odnotowano różnic w odniesieniu do krwotoku poporodowego podczas porodów u pacjentek z niedoborem czynnika VII, które zostały poddane profilaktyce lub nie [714]. Krwawienie okołoperacyjne u chorych z RBD leczy suplementacją brakującego czynnika [706]. Nie określono jednak minimalnych stężeń czynników krzepnięcia. Decyzja dotycząca postępowania hemostatycznego przed operacją oraz sposób leczenia zależy od dostępności preparatów, stężeń brakujących czynników krzepnięcia, rodzaju operacji i znieczulenia, rodzaju tkanki/organu poddawanego operacji oraz wywiadu indywidualnego i rodzinnego dotyczącego ciężkości krwawienia [715, 716].

Przykładowo, ryzyko krwawienia pooperacyjnego u chorych z niedoborem czynnika XI jest szczególnie duże, jeżeli zabieg dotyczy organów o dużej aktywności fibrynolitycznej [713, 716]. Chociaż niedobór czynnika XI nie koreluje z fenotypem krwotocznym, trafna diagnoza oraz odpowiednie postępowanie mogą istotnie zmniejszyć odsetek krwawień w okresach okołoperacyjnym i okołoporodowym [716].

Doświadczenie kliniczne u chorych z RBD poddawanych operacjom i procedurom inwazyjnym jest znikome, a częstość powikłań krwotocznych zróżnicowana [716–728]. W niektórych przypadkach operacja przebiegła bez powikłań pomimo braku suplementacji brakujących czynników krzepnięcia [715, 721].

Rekombinowany aktywny czynnik VII jest lekiem z wyboru w niedoborze czynnika VII [706]. Zalecana dawka rFVIIa u takich chorych wynosi 20–25 µg kg<sup>-1</sup> co 4–6 godzin, indywidualizowana w zależności od fenotypu krwawienia [698] i kontynuowana do czasu zagojenia rany [706]. W niedoborze czynnika VII opisywano jednak różne dawki rFVIIa, odstępstwa pomiędzy dawkami oraz czas leczenia [731, 732].

W prostektywnym, międzynarodowym rejestrze *Seven Treatment Evaluation Registry (STER)* zawierającym dane dotyczące 41 zabiegów chirurgicznych u 34 chorych z udokumentowanym niedoborem czynnika VII, wykazano skuteczność hemostatyczną rFVIIa w 88% zabiegów chirurgicznych [722]. Krwawienie wystąpiło u trojga chorych, którym rFVIIa podawano w małych dawkach. Skuteczna dawka wynosiła minimum  $13 \mu\text{g kg}^{-1}$  na pojedynczą dawkę, stosowano przynajmniej trzy dawki dziennie, a pierwszą podano w dniu operacji. W 29 małych procedurach chirurgicznych skuteczność hemostatyczna rFVIIa wyniosła 100% [723]. Średnia dawka dobowa wahała się od  $4,8 \mu\text{g kg}^{-1}$  do  $300 \mu\text{g kg}^{-1}$ . Przewiała przeciw czynnikowi VII wykryto u jednego chorego poddawanego wielokrotnym ekstrakcjom zębowym. Nie opisano żadnych przypadków zakrzepicy. Ta sama grupa autorów opublikowała dwa kolejne badania potwierdzające skuteczność rFVIIa w leczeniu krwawień spontanicznych lub urazowych u chorych z niedoborem czynnika VII [724, 726]. Dawka rFVIIa ( $90$  do  $100 \mu\text{g kg}^{-1}$  tygodniowo), podana w trzech dawkach podzielowych, stosowana w długotrwałej profilaktyce krwawień u chorych z ciężkim niedoborem czynnika VII okazała się skuteczna i dobrze tolerowana [726].

Dane rejestrowe sugerują, że rFVIIa może kontrolować lub zapobiegać krwawieniu w innych RBD, i jest to również bezpieczne [733]. Mała dawka rFVIIa ( $33$ – $47 \mu\text{g kg}^{-1}$ ) także wydaje się bezpieczna i skuteczna do zabiegów operacyjnych u chorych z ciężkim niedoborem czynnika XI z obecnością inhibitorów [734]. Podawanie razem z kwasem traneksamowym również okazało się skuteczne [735, 736], chociaż takie postępowanie może zwiększać ryzyko zakrzepicy. W innej próbie opisano uzyskanie hemostazy u 100% chorych z niedoborem czynnika XI otrzymujących profilaktycznie rFVIIa przed zabiegami stomatologicznymi oraz małymi i dużymi zabiegami operacyjnymi [678]. Nie stosowa-

wano innych środków hemostatycznych ani przetoczeń, oprócz kwasu traneksamowego. Opisano nagły incydent naczyniowo-mózgowy u chorego z wywiadem w kierunku choroby wieńcowej. Autorzy wyciągnęli wniosek, że rFVIIa jest skuteczną alternatywą dla czynnika XI pochodzącego z osocza, ale rFVIIa może nie być odpowiedni dla chorych z czynnikami ryzyka zakrzepowego.

Dane te są jednak niewystarczające, aby zalecać stosowanie rFVIIa w innych niż niedobór czynnika VII RBD.

W RBD stosowano również desmopresynę, zwłaszcza w lekkich przypadkach. Ograniczone dane sugerują potencjalne znaczenie desmopresyny w leczeniu epizodów krwawienia lub w zapobieganiu krwawieniom pooperacyjnym w łagodnym niedoborze czynnika XI [716, 737].

Leki antyfibrynolityczne można podawać chorym z rzadkimi zaburzeniami krzepnięcia, szczególnie przy krwawieniu z błon śluzowych oraz jako profilaktykę krwawienia po ekstrakcjach zębów [556, 706, 723, 732].

Podczas suplementacji czynników krzepnięcia szczególnie niepokojącym zjawiskiem jest zakrzepica. Afibrynogeneza, niedobór czynnika VII lub XI może powodować zakrzepicę żylną lub tętniczą, spontanicznie lub po zastosowaniu terapii suplementacyjnej [699–701, 711, 717, 720, 733, 738–740]. Z niedoborem czynnika krzepnięcia może współistnieć wrodzony lub nabyty czynnik ryzyka zakrzepowego. Nie ma jednak danych dotyczących zastosowania pooperacyjnej profilaktyki choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z RBD, zwłaszcza po zabiegach ortopedycznych. W związku z tym terapia suplementacyjna musi być dobrana indywidualnie i w łagodnych niedoborach czynników krzepnięcia należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową [741].

**Piśmiennictwo dostępne pod adresem:**

[https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2017/06000/Management\\_of\\_severe\\_perioperative\\_bleeding\\_\\_3.aspx](https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2017/06000/Management_of_severe_perioperative_bleeding__3.aspx)