

SJAiT

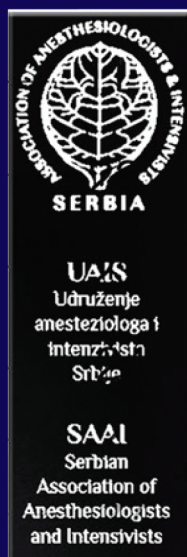
ISSUE Thematic number VOLUME 47
BROJ Tematski broj GODIŠTE

ISSN 2466-488X YEAR 2025
GODINA

**Serbian Journal of Anesthesia
and Intensive Therapy**
**Srpski časopis Anestezija
i intenzivna terapija**

VODIČ ZA PERIOPERATIVNU NADOKNADU KRV I KRVNIH DERIVATA

Konsenzus radne grupe Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije



VODIČ ZA PERIOPERATIVNU NADOKNADU KRV I KRVNIH DERIVATA

Konsenzus radne grupe Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije

SERBIAN JOURNAL OF ANESTHESIA AND INTENSIVE THERAPY

Official Journal of Serbian Association of Anesthesiologists and Intensivists
Volume 47; Thematic number

SRPSKI ČASOPIS ANESTEZIJA I INTENZIVNA TERAPIJA

Časopis Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije
Godište 47; Tematski broj

Glavni i odgovorni urednik
Editor in Chief
Ivan Palibrk

Zamenik urednika / Assistant Chief Editor
Dejan Marković

Sekretar / Secretary
Marija Đukanović

Uređivački odbor / Editorial Board

Nebojša Ladjević, Srb
Dušica Stamenković, Srb
Bantel Carsten, Germany/UK
Radmilo Janković, Srb
Vladimir Cvetanović, Srb
Nešković Vojislava, Srb
Cattano Davide, USA
Peđa Kovačević, BIH

Dragana Unić-Stojanović, Srb
Simić Dušica, Srb
Milica Marnić, Srb
Marija Domanović, Srb
Sorbello Massimiliano, Italy
Suzana Bojić, Srb
Jovanović Gordana, Srb
Jelena Jovičić, Srb

de Hert Stephan, BE
El Tahan Mohamed, SA
Nemanja Rančić, Srb
Ivana Likić Lađević, Srb
Nebojša Nik Knežević, USA
Vesna Jovanović, Srb
Nataša Denčić Petrović, Srb

Lektor za srpski jezik
Serbian language editor
Marija Bogdanović

Lektor za engleski jezik
English language editor
Milan Miljković

Tehnički urednik / Technical Editor
Milan Bogdanović

Izvršni izdavač / Executive Publisher
Udruženje anesteziologa i intenzivista Srbije

Dizajn korica / Cover Design
Predrag Petković

Prelom i kompjuterska obrada
Studio znak, Ivankovačka 10/2

Šampa
Onedot d.o.o, Beograd

Tiraž: 1000 primeraka

Otvoreni pristup / Open Access

Adresa uredništva / Editorial Office
Časopis SJAiT

Odeljenje anestezije i reanimacije pri Klinici za digestivnu hirurgiju,
Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije,
Pasterova 2, 11000 Beograd,
E-mail: journal.sjait@yahoo.com

Časopis dostupan na sajtu: SJAiT | Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy – <https://sjait.uaais.rs>

SADRŽAJ/CONTENTS

Godište/Volume: 47	IV 2025	Tematski broj/Thematic number
--------------------	---------	-------------------------------

Editorial

Vojislava Nešković, Radmilo Janković 5

Vodič za perioperativnu nadoknadu krvi i krvnih derivata

Konsenzus radne grupe Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije 9

Lista autora je navedena po azbučnom redu prezimena 10

Uvod i objašnjenja 11

**SAŽETAK PREPORUKA ZA PERIOPEARTIVNO KRVARENJE I POREMEĆAJ
KOAGULACIJE** 13

Preoperativna primena krvi i krvnih derivata i preoperativna korekcija poremećaja koagulacije

Vojislava Nešković, Igor Vasković, Vladimir Dolinaj, Sanja Maričić Prijić, Gordana Jovanović, Radmilo Janković 15

Regionalna anestezija i primena lekova koji utiču na krvarenje
Radna grupa: Nebojša Lađević, Nataša Petrović, Vesna Jovanović 20

Lečenje kogulopatije i masivnog krvarenja nakon traumatske povrede
Dragana Unić-Stojanović, Ivan Palibrk, Vladan Cvetanović, Mirjana Kendrišić, Suzana Bojić, Marija Djukanović 21

Peripartalno krvarenje
Dragana Unić-Stojanović, Ivan Palibrk, Vladan Cvetanović, Mirjana Kendrišić, Suzana Bojić, Marija Djukanović 25

Krvarenje u bolestima jetre i iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta
Dragana Unić-Stojanović, Ivan Palibrk, Vladan Cvetanović, Mirjana Kendrišić, Suzana Bojić, Marija Đukanović 27

Krvarenje i hemostaza u kardiohirurgiji
Dejan Marković, Selen Nešić 28

Intraoperativno spašavanje krvi
Nebojša Lađević, Nataša Petrović, Vesna Jovanović, Jelena Jovičić 32

Perioperativno krvarenje i poremećaji koagulacije kod dece
Radna grupa: Marija Stević, Ana Mandraš, Ivana Budić 33

UAIS VODIČ ZA PERIOPERATIVNO KRVARENJE I POREMEĆAJE KOAGULACIJE
Prošireni tekst konsenzusa 37

Preoperativna primena krvi i krvnih derivata i preoperativna korekcija poremećaja koagulacije
Vojislava Nešković, Igor Vasković, Vladimir Dolinaj, Sanja Maričić Prijić, Gordana Jovanović, Radmilo Janković 39

Regionalna anestezija i primena lekova koji utiču na krvarenje
Nebojša Lađević, Nataša Petrović, Vesna Jovanović 55

Lečenje kogulopatije i masivnog krvarenja nakon traumatske povrede; peripartalno krvarenje; Krvarenje u bolestima jetre i iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta

Dragana Unić-Stojanović, Ivan Palibrk, Vladan Cvetanović, Mirjana Kendrišić, Suzana Bojić, Marija Djukanović

61

Krvarenje i hemostaza u kardiohirurgiji

Dejan Marković, Selen Nešić

77

Intraoperativno spašavanje krvi

Nebojša Lađević, Nataša Petrović, Vesna Jovanović, Jelena Jovičić

86

Perioperativno krvarenje i poremećaji koagulacije kod dece

Marija Stević, Ana Mandraš, Ivana Budić

89

EDITORIAL

Vojislava Nešković^{1,2}, Radmilo Janković^{3,4}

¹Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Beograd, Srbija. Email: vojkan43@gmail.com

³Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu terapiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija

⁴Medicinski fakultet Univerzitet u Nišu, Srbija

Alogena transfuzija krvi predstavlja jednu od najčešće primenjivanih terapijskih intervencija u medicini.⁽¹⁾ Transfuzije krvi i krvnih derivata spašavaju živote i utiču na preživljavanje bolesnika.⁽¹⁾ S druge strane, njihova neracionalna primena uvećava rizik za nastanak komplikacija i lošiji ishod lečenja. Svrishodna transfuzija obezbeđuje efikasno korišćenje ograničenih rezervi krvi i krvnih derivata. Jedan od ciljeva jeste da se obezbedi dostupnost transfuzije onim bolesnicima kod kojih ova terapija može da utiče na spašavanje života.

Bolesnici na odeljenjima hirurgije i jedinica intenzivnog lečenja su značajni korisnici transfuzija i često imaju indikacije za nadoknadu krvi i krvnih derivata. Ipak, procenjuje se da se preko 20% transfuzija i dalje propisuje neopravdano.⁽¹⁾ Varijabilnost u praksi je prisutna. Kliničke odluke su često nedovoljno jasno definisane i u skladu sa uverenjima da je transfuzija povezana samo sa pozitivnim efektima i koristima za bolesnike.

Rukovođenje perioperativnom nadoknadom krvi (perioperative blood management – PBM) je koncept razvijen poslednjih decenija i danas je u velikoj meri prihvaćen kao standard u lečenju hirurških bolesnika.^(2,3) On obuhvata sve elemente dobre kliničke prakse: postavljanje dijagnoze, najefikasniju terapiju za svakog pojedinačnog bolesnika, monitoring efekata primenjene terapije i završnu ciljanu korekciju poremećaja. Cilj ovog pristupa je da se smanje rizici od komplikacija transfuzija i poboljša ishod lečenja.

PBM je multidisciplinarni, multimodalni perioperativni program, čiji su temelji skupovi mera koje se primenjuju u različitim fazama lečenja^(2,3):

1. Preoperativno otkrivanje i korekcija anemije
2. Smanjivanje intraoperativnih gubitaka krvi (kontrola hirurškog krvarenja i koagulopatije), i
3. Povećanje fiziološke tolerancije na anemiju (restriktivna nadoknada krvi).

Anesteziolozi imaju ključnu ulogu u primeni ovog koncepta lečenja tokom čitavog perioperativnog perioda. Tokom preoperativne pripreme pored prepoznavanja i postavljanja dijagnoze i korekcije anemije, neophodna je identifikacija bolesnika koji su u riziku od krvarenja i transfuzija. To su bolesnici koji imaju poremećenu koagulaciju zbog različitih patoloških stanja ili, češće, primaju hroničnu antitrombocitnu ili antikoagulantnu terapiju koja utiče na zgrušavanje krvi. Preoperativna optimizacija ovih bolesnika podrazumeva korekciju ovih stanja koja se danas smatraju faktorima rizika koje je moguće modifikovati i tako poboljšati ishod i kvalitet lečenja.

Smanjivanje intraoperativnih gubitaka krvi se vezuje za novije operativne tehnike, kao i načine intraoperativnog spašavanja krvi. Poslednji skup mera za povećanje fiziološke tolerancije na anemiju se odnosi najčešće na restriktivnu nadoknadu krvi i snižavanje granične vrednosti (prag ili triger) za nadoknadu eritrocita na 7 ili 8 g/dL za većinu bolesnika.^(4,5)

Sve ove mere se primenjuju sa manjim ili većim uspehom. Restriktivni pragovi za nadoknadu krvi su najšire prihvaćeni, mada i dalje ima čestih nedoumica i mimoilaženja u praksi.

Poseban problem predstavlja identifikacija bolesnika koji su u riziku od povećanog krvarenja i poremećaja hemostaze pre izvođenja invazivnih procedura i hirurških intervencija. Bolesnici koji se podvrgavaju hirurškom lečenju postaju sve stariji i kompleksniji, sa većim brojem komorbiditeta i lekova koje koriste. Veoma efikasni antitrombocitni i antikoagulantni lekovi koji postoje na tržištu se prepisuju značajnom broju bolesnika. Standardni testovi za procenu koagulacije krvi (PT, aPTT i INR, broj trombocita, vreme krvarenja) često ne mogu da predvide rizik od krvarenja, posebno kod bolesnika sa kompleksnom patologijom, kao što je hronična insuficijencija jetre ili bubrega. Doziranje antikoagulantnih lekova kod različitih populacija bolesnika, dece, trudnica, starih ili gojaznih bolesnika predstavlja dodatni problem. Neke populacije bolesnika, pored toga što imaju povećani rizik od krvarenja, povezane su sa visokim rizikom za akutno nastajanje poremećaja koagulacije koji dalje potenciraju masivni gubitak krvi, što nosi visoki morbiditet ili mortalitet (trudnice, trauma).^(6,7)

Smatra se da transfuzija čak samo jedne jedinice eritrocita povećava rizik od lošeg ishoda. Komplikacije primene transfuzija su poznate i mogu biti infektivne (koje su danas ređe) i neinfektivne, poput različitih hemolitičnih reakcija, TRALI (Akutna povreda pluća povezana sa transfuzijom / Transfusion related acute lung injury) ili TACO (Opterećenje cirkulacije povezano sa transfuzijom / Transfusion Associated Circulatory Overload).⁽⁸⁾ Iz tih razloga, svrsishodna terapija transfuzijom krvi i krvnih derivata je od izuzetnog značaja. Pored restriktivne nadoknade eritrocita postoji potreba da se minimizira primena transfuzija plazme, kao i njeno neodgovarajuće doziranje. Prekomerna primena plazme ili njeno nedovoljno doziranje koje nije zasnovano na težini bolesnika, dovodi ili do izostanka terapijskog efekta na korekciju koagulopatije ili nepotrebnog trošenja zaliha i mogućih komplikacija.

S druge strane, efikasna terapija krvarenja i poremećaja koagulacije obuhvata primenu koncentrovanih faktora koagulacije i komponenata krvi, hemostaznih i antifibrinolitičnih lekova koji su dostupni na tržištu i preporučeni su za ciljanu korekciju poremećaja koagulacije i lečenja masivnih krvarenja. Oni se sve češće primenjuju umesto plazme i derivata krvi sa ciljem da se faktori koagulacije nadoknade ciljano, brzo i u što manjoj zapremini tečnosti koja se primenjuje.^(6,7)

U ovom broju SJAiT-a objavljen je **Vodič za perioperativnu nadoknadu krvi i krvnih derivata kao Konsenzus radne grupe Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije**.⁽⁹⁾ Cilj ovog dokumenta je da se anesteziolozima i lekarima koji rade na odeljenjima hirurgije ili u jedinicama intenzivnog lečenja učine lako dostupnim informacije o savremenim standardima u lečenju bolesnika koji su u riziku od krvarenja ili kojima je potrebna nadoknada krvi. Ovaj dokument bi trebalo da posluži u donošenju svakodnevnih odluka sa ciljem da se hirurški bolesnici izlažu što manjem riziku od transfuzija, povećanog krvarenja i njihovih komplikacija.

U ovom dokumentu mnoge od gore navedenih nedoumica su pretočene u najčešća klinička pitanja na koja su ponuđeni odgovori u vidu jasnih smernica, koje su zasnovane na već postojećoj literaturi i publikovanim preporukama. One se prvi put publikuju na našem jeziku, u najvećem delu su prilagođene uslovima i organizaciji rada u našoj zemlji. Tako predstavljaju dokument koji je lako dostupan i koristan za većinu lekara koji leče hirurške i kritično obolele bolesnike i olakšava donošenje odluka i njihovo usaglašavanje sa današnjim standardima lečenja.

Za mnoge lekare vodič nacionalnog udruženja može da bude i polazni osnov za unapređenje i razvijanje lokalnih protokola. U isto vreme može da osnaži lekare u menjanju uobičajene prakse koja se često ne zasniva na postojećim saznanjima i dokazima u literaturi.

Ovo je tekst koji može da se koristi za sticanje dodatnih znanja vezanih za pristup transfuzionoj terapiji i zbrinjavanju perioperativnih koagulopatija.

Treba naglasiti da je razvijanje protokola lečenja, posebno protokola vezanih za zbrinjavanje masivnih krvarenja jedan od osnovnih zahteva Helsinške deklaracije o bezbednosti bolesnika u anesteziji.⁽¹⁰⁾ Sama **bezbednost bolesnika** (*Patient safety*) se definiše kao skup svih postupaka kojima se *izbegavaju, preveniraju* ili *umanjuju* neželjeni efekti ili povrede bolesnika koje proizilaze iz samog procesa lečenja.⁽¹¹⁾ PBM se danas smatra jednim od koncepata koji dodatno poboljšavaju bezbednost bolesnika. **Vodič za perioperativnu nadoknadu krvi i krvnih derivata** čini koncept pristupačnim svim

lekarima koji rade sa hirurškim bolesnicima ili u jedinicama intenzivnog lečenja, a u širem smislu svi-
ma koji mogu biti uključeni u nadoknadu krvi ili korekciju poremećaja koagulacije bolesnika. Ovim
dokumentom, radna grupa UAIS-a i predsedništvo udruženja daju svoj doprinos u dostupnosti litera-
ture i informacija, ali i razvijanju dokumenata koji mogu da doprinesu poboljšanju standarda lečenja
i bezbednosti bolesnika.

References

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>
2. Spahn DR, Muñoz M, Klein AA, Levy JH, Zacharowski K. Patient Blood Management: Effectiveness and Future Potential. *Anesthesiology*. 2020;133(1):212-222. doi:10.1097/ALN.0000000000003198
3. <https://wfsahq.org/our-work/safety-quality/perioperative-patient-blood-management-p-pbm/>
4. Warner MA, Shore-Lesserson L, Shander A, Patel SY, Perelman SI, Guinn NR. Perioperative Anemia: Prevention, Diagnosis, and Management Throughout the Spectrum of Perioperative Care. *Anesth Analg*. 2020;130(5):1364-1380. doi:10.1213/ANE.0000000000004727
5. Krishna HM, Prasad MK, Mitragotri MV, Bipin GI, Gupta D, Sharma R. Recent advances in perioperative blood management. *Indian J Anaesth*. 2023;67(1):130-138. doi:10.4103/ija.ija_1043_22
6. Kietai S, Ahmed A, Afshari A, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol*. 2023;40(4):226-304. doi:10.1097/EJA.0000000000001803
7. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023;27(1):80. Published 2023 Mar 1. doi:10.1186/s13054-023-04327-7
8. Raval JS, Griggs JR, Fleg A. Blood Product Transfusion in Adults: Indications, Adverse Reactions, and Modifications. *Am Fam Physician*. 2020;102(1):30-38
9. Nešković V. Bezbednost bolesnika u anesteziji - kako da učimo iz grešaka? *SJAiT* 2022;44 (1-2): 5-14
10. Vincent C. Patient Safety, 2nd edn. Oxford: Wiley Blackwell; 2010.

DOI: 10.5937/sjait2510009B

VODIČ ZA PERIOPERATIVNU NADOKNADU KRVI I KRVNIH DERIVATA

Konsenzus radne grupe Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije

Lista autora je navedena po azbučnom redu prezimena

*Budić Ivana^{1,2}, Bojić Suzana^{3,4}, Vasković Igor^{5,6}, Dolinaj Vladimir^{7,8}, Đukanović Marija^{9,10},
Jovanović Vesna^{9,10}, Jovanović Gordana^{7,8}, Jovičić Jelena^{9,10}, Janković Radmilo^{1,2},
Kendrišić Mirjana¹¹, Lađević Nebojša^{9,10}, Mandraš An^{10,12}, Marković Deja^{9,10},
Maričić-Prijić Sanja^{7,8}, Nešković Vojislava^{5,6}, Nešić Selena⁹, Palibrk Ivan^{9,10}, Petrović Nataša^{9,10},
Stević Marija^{10,13}, Unić-Stojanović Dragana^{10,14}, Cvetanović Vladan¹*

¹Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu terapiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija

²Medicinski fakultet Univerzitet u Nišu, Srbija

³Klinika za anesteziologiju i intenzivnog lečenje, KBC "Dr Dragisa Misovic - Dedinje", Beograd, Srbija

⁴Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

⁵Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

⁶Medicinski fakultet VMA, Beograd, Srbija

⁷Klinika za anesteziju, intenzivnu terapiju i terapiju bola, Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

⁸Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

⁹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

¹⁰Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

¹¹Opšta bolnica Sremska Mitrovica, Srbija

¹²Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije, Beograd, Srbija

¹³Univerzitetska dečja klinika Tiršova, Beograd, Srbija

¹⁴Klinika za anesteziju i intenzivno lečenje Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd, Srbija

UVOD I OBJAŠNENJA

Anesteziolozi se tokom rada u operacionim salama i jedinicama intenzivnog lečenja susreću sa gotovo svakodnevnom primenom krvi i krvnih derivata. Noviji koncepti **restriktivne**, ili bolje definisano **racionalne**, nadoknade krvi su poznati. Međutim, još uvek postoji vrlo velika neujednačenost u njihovoj primeni, ne samo između različitih zemalja i bolnica, već i pojedinačnih lekara. Često se nadoknada krvi i krvnih derivata zasniva na individualnim procenama, koje nisu utemeljene na današnjim saznanjima i postojećim dokazima u literaturi. Razlozi za velike različitosti u lečenju hirurških bolesnika su brojni, a najčešće se pominju nedovoljan pristup informacijama, višegodišnje utemeljene navike i uverenja, kao i nedostatak institucionalne podrške da se uvedu promene, a terapija osavremeni.

Predsedništvo Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije (UAIS) je tokom 2024. godine oformilo radnu grupu sa ciljem da se izradi vodič za perioperativnu nadoknadu krvi i krvnih derivata. Inicijativa je zasnovana na postojanju niza preporuka u literaturi, između ostalog i preporuka Evropskog udruženja anesteziologa i intenzivista, kao i potrebe da se članovima UAIS-a i anesteziolozima u Srbiji sadržaj ovih dokumenata učine dostupnim na našem jeziku i prilagode uslovima rada. Prepoznato je da bi ovakav dokument od strane nacionalnog udruženja mogao da bude korak ka unapređenju prakse i usaglašavanju kvaliteta lečenja. Dodatno, u našoj zemlji mnogi lekovi (koncentrati faktora koagulacije, antifibrinolitici, antikoagulantni lekovi) su postali prisutni na tržištu i nalaze se u sve široj upotrebi. Zbog toga je značajno da ordinirajući lekari imaju jasne smernice kako da ih optimalno koriste i leče bolesnike koji su u riziku od krvarenja.

Radna grupa je obuhvatila više tematskih celina prema kojima su formirani stručni timovi:

- Preoperativna primena krvi i krvnih derivata i preoperativna korekcija poremećaja koagulacije
- Regionalna anestezija i primena lekova koji utiču na krvarenje
- Lečenje kogulopatije i masivnog krvarenja nakon traumatske povrede
- Peripartalno krvarenje
- Krvarenje kod bolesnika sa bolestima jetre i gornjih partija gastrointestinalnog trakta
- Krvarenje i hemostaza u kardiohirurgiji
- Intraoperativno spašavanje krvi
- Perioperativno krvarenje i poremećaji koagulacije kod dece

Svaki stručni tim je odredio liste pitanja koja se postavljaju tokom lečenja hirurških bolesnika u okviru zadatih tematskih celina i definisao najčešće kliničke probleme. Ove liste su na preliminarnom sastanku finalizovane glasanjem. Konsenzusom su zadržana ona pitanja koja se prema oceni svih članova radne grupe bave najčešćim problemima vezanim za postavljanje dijagnoze, lečenje i praćenje poremećaja hemostaze i nadoknadu krvi i krvnih derivata.

U sledećem krugu glasanja stručni timovi su sastavili listu preporuka kao odgovore na postavljena pitanja, koje se zasnivaju na već objavljenim važećim preporukama i podacima iz literature, a koje su primenljive ili prilagođene uslovima rada u našoj zemlji.

Na finalnom sastanku radne grupe lista preporuka je usvojena glasanjem i postizanjem završnog **konsenzusa** za svaku ponuđenu pojedinačnu preporuku.

Definisana je jačina preporuke prema sledećem kriterijumu:

- Preporuke koje imaju **najjači nivo preporuke** uz jednoglasnu suglasnost članova radne grupe definisane su terminom: **Preporučujemo**
- Niži nivo preporuke definisan je terminom: **Trebalo bi razmotriti**
- Najniži nivo preporuke je definisan terminom: **Može se razmotriti**

Sam dokument sadrži dve celine:

- **Sažeti pregled** svih usvojenih pitanja i odgovora, odnosno izjava ili uputstava za postupanje u različitim kliničkim okolnostima. Ovaj deo teksta sadrži listu fokusiranih preporuka i činjenica, bez dodatnih objašnjenja, koje su jasno definisane sa ciljem tako da budu lako dostupne i primenljive u svakodnevnom radu.
- **Glavni tekst konsenzusa** obuhvata proširene preporuke sa objašnjenjima i informacijama o korišćenoj literaturi, kao i kontroverzna pitanja i postojeće probleme.

Preporučujemo da se dokument koristi na sledeći način:

- Za brze informacije i rešavanje trenutnih nedoumica dovoljno je da se potraži odgovor na kliničko pitanje u sažetom pregledu.
- Za širu informaciju ili detaljnijem obaveštenju o konkretnom problemu ili pretraživanju sugerisane ili korišćene literature, preporučujemo da se lekari oslone na glavni tekst ovog dokumenta.

Članovi radne grupe preporučuju da sve ustanove pristupe razvijanju sopstvenih protokola perioperativne nadoknade krvi i krvnih derivata i lečenja bolesnika koji su u riziku od krvarenja, poremećaja hemostaze ili povećanim potrebama za transfuzijom. Ovaj dokument može da posluži kao polazni osnov za rad na sopstvenim protokolima, koji treba da se zasnivaju na postojećim preporukama, ali i specifičnostima i postojećoj infrastrukturi i mogućnostima svake ustanove. Razvijanje protokola u nadoknadi krvi i korekciji poremećaja koagulacije je najefikasniji korak u unapređenju standarda lečenja. Iz tih razloga, krajnji cilj izrade ovog dokumenta jeste njegova primena kao osnove za unapređenje lokalne prakse, kvaliteta lečenja i bezbednosti svih bolesnika.

SAŽETAK PREPORUKA ZA PERIOPEARTIVNO KRVARENJE I POREMEĆAJ KOAGULACIJE

PREOPERATIVNA PRIMENA KRV I KRVNIH DERIVATA I PREOPERATIVNA KOREKCIJA POREMEĆAJA KOAGULACIJE

Radna grupa: *Vojislava Nešković, Igor Vasković, Vladimir Dolinaj, Sanja Maričić Prijić, Gordana Jovanović, Radmilo Janković*

Pitanje 1. Kako preoperativno proceniti rizik od krvarenja tokom hirurškog lečenja?

Pitanje obuhvata primenu:

- Strukturisane anamneze (upitnik): procenu rizika od krvarenja
- Preoperativno izvođenje standardnih laboratorijskih (najčešće aPTT, INR, vreme krvarenja) i viskoelastičnih testova

Preporuke

1. **Tokom preoperativne pripreme**, u cilju određivanja rizika od krvarenja za bolesnike u elektivnoj hirurgiji, **preporučujemo da se uvek procenjuje**:
 - Rizik vezan za bolesnika
 - Rizik vezan za hirurške procedure
2. U sklopu opšte preoperativne pripreme, **preporučujemo da se svakom bolesniku sprovede ciljano strukturisana anamneza** fokusirana na ocenu individualnog rizika od krvarenja
3. Preporučujemo da preoperativna **strukturisana anamneza** obuhvati **ličnu, porodičnu anamnezu i upotrebu lekova** koji mogu da utiču na hemostazu:
 - Postojanje ličnog i porodičnog poremećaja koagulacije (oralno i gingivalno krvarenje, menstrualna krvarenja, postpartalna krvarenja, krvarenja u druga tkiva),
 - prethodne hirurgije/procedure,
 - bolesti jetre,
 - hronični alkoholizam,
 - bubrežne i imunološke bolesti,
 - malnutriciju,
 - maligne bolesti i njihovu terapiju.
4. **Preporučujemo da se u sklopu opšteg preoperativnog kliničkog pregleda** identifikuju klinički znaci poremećene hemostaze (npr. postojanje modrica i podliva neobjašnjive etiologije)
5. Pored anamneze i kliničkog pregleda, za bolju procenu rizika od krvarenja kod bolesnika u elektivnoj hirurgiji, **preporučujemo primenu standardizovanih upitnika**.
 - HEMOSTOP upitnik (za opštu populaciju bolesnika)
 - ISCTH BAT
6. **Ne preporučujemo rutinsko preoperativno izvođenje** standardnih laboratorijskih (PT, aPTT, INR) i viskoelastičnih testova, **osim u sledećim slučajevima**:
 - Bolesnici sa dokumentovanim **urođenim poremećajima koagulacije**
 - Bolesnici sa **prethodnim krvarenjima** koji su identifikovani strukturisanom anamnezom (upitnikom) ili ukoliko navode **porodičnu anamnezu** o sklonosti ka krvarenjima.
 - **Kritično oboleli** ili bolesnici sa **oboljenjima jetre** (ciroza)
 - Bolesnici koji uzimaju **hroničnu antikoagulantnu terapiju i antitrombocitnu terapiju**
7. **Preporučujemo konsultaciju hematologa pre elektivne hirurške intervencije kod**:
 - Bolesnika sa dokumentovanim urođenim /stečenim poremećajima hemostaze.

- Bolesnika kod kojih se **tokom preoperativne pripreme** i ciljane procene preoperativnog rizika od krvarenja **sumnja** da imaju urođene /stečene poremećaje hemostaze.

Pitanje 2. Koji su optimalni pristupi lečenju bolesnika sa anemijom?

Pitanje obuhvata:

- Definiciju i kriterijume sa dijagnozu preoperativne anemije
- Laboratorijske testove koji se koriste za dijagnozu anemije
- Preoperativnu korekciju: indikacije i populaciju bolesnika kod kojih se izvodi
- Planiranje termina operacije u odnosu na postojanje ili korekciju anemije

Preporuke

1. Preoperativna dijagnoza anemije **se postavlja kod svih bolesnika, oba pola**, kod kojih je vrednost hemoglobina **manja od 13g/dL**.
2. **Preporučujemo** da se preoperativna anemija **dijagnostikuje i leči pre hirurške intervencije (idealno 4 nedelje)**.
3. Kod postojanja anemije, preporučujemo da se urade **dodatni testovi radi diferencijalne dijagnoze anemije**:
 - Feritin,
 - serumsko gvožđe,
 - saturacija transferina,
 - totalni kapacitet vezivanja gvožđa,
 - retikulocitni hemoglobin
4. **Ne preporučujemo** dodatne laboratorijske analize **kao skrining** za sve bolesnike, već samo radi diferencijalne dijagnoze anemije.
5. Kod bolesnika sa nedostatkom gvožđa, **preporučujemo terapiju oralnim ili intravenskim gvožđem pre operacije**, u skladu sa organizacionim mogućnostima ustanova.
6. **Preporučujemo** da elektivne operacije koje **ne uključuju onkološke bolesnike** budu **odložene do korekcije anemije**.
7. **Preporučujemo korekciju anemije** pre operacije kod bolesnika kod kojih je planiran **veći hirurški zahvat** (trajanje duže od dva sata) ili se očekuju **gubici krvi veći od 500 ml**.
8. Kod **manjih hirurških intervencija** sa niskim rizikom od krvarenja preporučujemo da se **individualno proceni** korist od odlaganja operacije u odnosu na rizik od anemije.

Pitanje 3. Koliko krvi i krvnih derivata je potrebno pripremiti za hiruršku intervenciju?

Preporuke

1. Preporučujemo da se preoperativno rezervisanje krvi za elektivne procedure bazira na **lokalnoj praksi svake institucije** uzimajući u obzir vrstu hirurgije, hiruršku tehniku i preoperativnu optimizaciju bolesnika.
2. Preporučujemo da se protokoli institucija **baziraju na odnosu između broja jedinica koje su preoperativno proverene unakrsnom reakcijom u odnosu na broj jedinica krvi koja je intraoperativno primenjena**.

Pitanje 4. Kako proceniti rizik od krvarenja pre invazivnih procedura (plasiranje CVK, dijaliznih katetera, arterijskih linija, pleuralnih punkcija) kod bolesnika sa poremećajem koagulacije?

Preporuke

1. **Invazivne procedure** (plasiranje CVK, dijaliznih katetera, arterijskih linija, pleuralnih punkcija) predstavljaju procedure **sa niskim rizikom od krvarenja (<1,5%)** kod kojih se krvarenje lako dijagnostikuje i leči.

2. Povišene vrednosti standardnih laboratorijskih testova **nisu dobri prediktori rizika** od krvarenja kod ovih procedura, zbog čega ih **ne preporučujemo kao rutinske testove** pre izvođenja procedure.
3. **Ne preporučujemo rutinsku primenu** krvnih derivata radi korekcije vrednosti standardnih laboratorijskih testova.
4. Kod bolesnika koji nemaju dokumentovani poremećaj koagulacije, preporučujemo da se rizik od krvarenja procenjuje **primenom upitnika (ili strukturirane anamneze)**.
5. Preporučujemo da **kod sumnje na postojanje poremećaja koagulacije** intervenciju **sprovodi lekar koji ima najviše iskustva u izvođenju procedure**.
6. **Ukoliko su lekari obučeni i ukoliko je dostupan**, tokom izvođenja procedure **preporučujemo primenu ultrazvuka**.
7. Za bolesnike koji imaju dokumentovani poremećaj koagulacije, primenjuje se **definisani prag laboratorijskih vrednosti** za bezbedno izvođenje invazivnih procedura (Broj trombocita $>20 \times 10^9/L$; INR 2-3; fibrinogen $>1 \text{ g/L}$).

Pitanje 5. Da li se i koje intervencije mogu raditi bez prekidanja antikoagulantne terapije?

Preporuka

1. **Ne preporučujemo prekidanje** antikoagulantne terapije kod intervencija sa **minimalnim rizikom od krvarenja**:
 - gastroskopija
 - endovaskularne intervencije
 - implantacija pace-maker-a i ICD-a
 - operacija katarakte
 - dentalne procedure (vađenje zuba)
 - manje dermatološke procedure

Pitanje 6. Kako postupati sa bolesnicima koji se upućuju na elektivnu hiruršku intervenciju sa hroničnom antikoagulantnom i antitrombocitnom terapijom?

Preporuke

1. Odluka o nastavku ili prekidu terapije pre hirurške intervencije zasniva se na **proceni rizika od krvarenja i tromboze**.
2. Pre elektivne hirurške intervencije **preporučujemo obustavljanje antikoagulantne i antitrombocitne terapije** u definisanim vremenskim intervalima za svaki lek **kod intervencija sa niskim i visokim rizikom od krvarenja (prema klasifikaciji)**.

Vitamin K antagonisti (VKA)

3. Preporučujemo da vreme od poslednjeg unosa VKA do intervencije **bude 3 do 5 dana**; ako je INR na dan pre operacije viši od 1,5, **trebalo bi razmotriti** davanje vitamina K, 5 mg.
4. **Bridžing heparinom ne preporučujemo** kod bolesnika koji imaju **nizak do umereni rizik** za nastanak tromboembolije i kojima je potreban prekid VKA za elektivnu operaciju,
5. **Bridžing heparinom preporučujemo** kod bolesnika koji imaju **visok rizik** za tromboemboliju i kojima je potreban prekid VKA za elektivnu operaciju.
6. Kod bolesnika kod kojih **nije indikovano** bridžing heparinom, trebalo bi razmotriti nastavak terapije VKA **unutar 24 sata** od operacije uz profilaktičku dozu niskomolekularnog heparina dok se ne postigne ciljane vrednost INR.
7. Kod bolesnika kod kojih je preoperativni bridžing **bio indikovano**, **postoperativni bridžing terapijskom dozom niskomolekularnog heparina trebalo bi razmotriti nakon 48 do 72h od operacije** i nakon postizanja zadovoljavajuće hirurške hemostaze. **Može se razmotriti** niskomolekularni heparin u **profilaktičkoj dozi** unutar **24 do 72h** nakon operacije (do započinjanja bridžinga heparinom).

Direktni oralni antikoagulantni lekovi (DOAK)

8. Kod bolesnika kojima je potreban prekid DOAK-a za elektivnu hirurgiju, **bridžing heparinom ne preporučujemo.**
9. **Ne preporučujemo prekid terapije** DOAK-om kod bolesnika koji se podvrgavaju operacijama **sa minimalnim rizikom od krvarenja (preskočiti dozu leka na dan hirurgije).**
10. **Preporučujemo** da se kod bolesnika koji se podvrgavaju operacijama sa **niskim rizikom** od krvarenja terapija **rivaroksabanom, apiksabanom i edoksabanom, prekine 1 dan**, a kod operacija sa **visokim rizikom** od krvarenja **2 dana** pre operacije, ukoliko je klirens kreatinina $>30\text{ml/min}$.
11. **Preporučujemo** da kod bolesnika koji se podvrgavaju operacijama sa **niskim rizikom** od krvarenja prekid terapije za **dabigatran iznosi 1 dan** ukoliko je klirens kreatinina $>50\text{ml/min}$, **odnosno 2 dana**, ukoliko je **klirens kreatinina $>50\text{ml/min}$.**
12. **Preporučujemo** da kod bolesnika koji se podvrgavaju operacijama sa **visokim rizikom** od krvarenja prekid terapije za **dabigatran iznosi 2 dana** ukoliko je klirens kreatinina $>50\text{ml/min}$, **odnosno 4 dana**, ukoliko je **klirens kreatinina $<50\text{ml/min}$.**
13. **Preporučujemo** da se za bolesnike sa **teškom insuficijencijom bubrega** ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) i **jetre** produži vreme od poslednjeg unosa **svih DOAK-a** do intervencije.
14. Kod bolesnika koji se podvrgavaju operacijama sa **minimalnim rizikom** od krvarenja **nastaviti terapiju DOAK-om 6 sati nakon operacije.**
15. **Trebalo bi razmotriti** da se kod bolesnika koji se podvrgavaju operacijama sa **niskim i visokim rizikom** od krvarenja **nastavi DOAK unutar 72 sata od operacije**, a nakon postizanja zadovoljavajuće hirurške hemostaze (uz davanje profilaktičke doze niskomolekularnog heparina do uključivanja DOAK-a)
16. **Ne preporučujemo** rutinsko merenje koagulacijskog efekta DOAK-a (koncentracija DOAK-a) nakon prekida terapije kod bolesnika koji se podvrgavaju elektivnoj hirurgiji.
17. **Ne preporučujemo bridžing heparinom** kod bolesnika kojima je potreban prekid terapije za elektivnu hirurgiju.

Antitrombocitni lekovi

18. **Preporučujemo** da se terapija **P2Y12 inhibitorima**, prekine pre intervencije u trajanju od 5 dana za **tikagrelor i klopidoogrel**, odnosno **7 dana** za **prasugrel**.
19. **Preporučujemo** da se terapija **aspirinom prekine (3-5 dana) pre intervencije** kada je propisan za **primarnu prevenciju**.
20. **Ne preporučujemo da se a terapija aspirinom prekine** kada je propisan za **sekundarnu prevenciju** (bolesnici sa koronarnim oboljenjima/infarktom miokarda, moždanim udarom/TIA i oboljenjem perifernih arterija). **Izuzetak su** bolesnici koji se podvrgavaju hirurgiji **sa izuzetno visokim rizikom** od krvarenja (npr. intrakranijalna i spinalna hirurgija), kada je preporučujemo da se **terapija prekine 5 dana pre intervencije.**
21. **Preporučujemo da se terapija antitrombocitnim lekovima nastavi što pre nakon hirurgije**, kako bi se sprečio nastanak ishemijskih događaja.
22. U koliko se terapija **P2Y12 inhibitorima** prekine, preporučujemo da se **nastavi unutar 24 do 72 sata** nakon operacije i nakon postizanja zadovoljavajuće hirurške hemostaze.
23. Terapija **aspirinom** treba da traje najmanje **4 nedelje (bare metal stent)** ili **3 do 12 meseci (drug eluting stent).**
24. Terapija **P2Y12 inhibitorima** treba da traje najmanje **4 nedelje (bare metal stent)** ili **3 do 6 meseci (drug eluting stent).**
25. Terapija DAPT **može da bude kraćeg trajanja** u zavisnosti od **tipa stenta ili kompleksnosti PCI**, zbog čega **preporučujemo konsultaciju** sa interventnim kardiologom (ukoliko nije dostupna jasna preporuka posle intervencije).
26. **Preporučujemo da se elektivne procedure odlože** za period trajanja DAPT.

27. **Ukoliko nije moguće odložiti** elektivnu hirurgiju, **trebalo bi razmotriti** rizik od krvarenja i za intervencije sa **niskim rizikom nastaviti DAPT**, a za intervencije sa **visokim rizikom nastaviti sa aspirinom uz pauzu za klopogrel i tikagrelol 5 dana, odnosno prasugrel 7 dana**. Preporučujemo **konsultaciju sa interventnim kardiologom** (zbog procene rizika od tromboze stenta usled prekida terapije)

Pitanje 7. Kako postupati sa bolesnicima koji se upućuju na hitnu hiruršku intervenciju sa hroničnom antikoagulantnom i antitrombocitnom terapijom i koje su indikacije za reverziju dejstva lekova?

Preporuke

Vitamin K antagonisti

1. **Preporučujemo** da se kod bolesnika na terapiji VKA, a koji su podvrgavaju **hitnoj hirurgiji uradi INR** prilikom prijema.
2. **Preporučujemo** da se kod produženog INR-a **primeni protombinski kompleks (PCC)** u dozi od 25-50 U/kg. **Ukoliko PCC nije dostupan**, primeniti svežu smrznutu plazmu (SSP).
3. **Preporučujemo** da se uz PCC ili SSP **primeni i vitamin K**, 5 do 10 mg i.v.

Direktni oralni antikoagulantni lekovi

4. Ukoliko procedure **mogu da se odlože za 48h**, **preporučujemo da se** nastavi sa hirurgijom bez reverzije leka.
5. Ukoliko procedure moraju da se izvedu **unutar 6 do 24 sata** od prijema, **trebalo bi razmotriti reverziju DOAK-a**.
6. Ukoliko je prošlo **manje od 48 sati od poslednje doze leka**:
 - Za hitnu hirurgiju sa **visokim rizikom** od krvarenja **trebalo bi razmotriti** reverziju pre hirurške procedure i nastaviti sa hirurgijom.
 - Za hirurgiju sa **niskim rizikom** od krvarenja može se razmotriti izvođenje intervencije uz reverziju dejstva leka u slučaju životno ugrožavajućeg intraoperativnog krvarenja.
7. Za reverziju **dabigatrana** idarucizumab u dozi od 5 g i.v. u dve doze od 2,5g (sa razmakom od 15 min između doza).
8. **Za reverziju DOAK-a pre hitne hirurške intervencije preporučujemo** PCC u dozi od 25-50 U/kg i može se razmotriti primena aktivnog uglja u dozi od 50g unutar 2-6 sati od ingestije leka.
9. **Ne preporučujemo primenu** sveže smrznute plazme za preoperativnu reverziju efekata DOAK-a.
10. **U retkim indikacijama, ukoliko postoje mogućnosti u ustanovama, trebalo bi razmotriti**:
 - Andexanet alfa za reverziju faktor Xa inhibitora (još uvek nije dostupan u našoj zemlji).
 - Za dabigatran mogućnost CRRT-a ili hemodijalize,
 - Za rivaroxaban i apixaban u hitnoj kardiohirurgiji upotrebu hemadsorbenata

Antitrombocitni lekovi

11. Za hitnu hiruršku intrevenciju sa **velikim rizikom** od krvarenja **preporučujemo transfuziju trombocita** pre hirurške procedure.
12. Za hitnu hiruršku intrevenciju sa **niskim rizikom** trebalo bi razmotriti izvođenje intervencije bez nadoknade trombocita. **Preporučujemo tranfuziju trombocita samo u slučaju životno ugrožavajućeg** intraoperativnog krvarenja.
13. Uz transfuziju trombocita **može se razmotriti**:
 - Primena traneksamične kiseline, 15-25mg/kg
 - Primena dezmopresina (DDAVP) u dozi od 20mcg
 - Upotreba hemadsorbenata za tikagrelor u hitnoj kardiohirurgiji

REGIONALNA ANESTEZIJA I PRIMENA LEKOVA KOJI UTIČU NA KRVARENJE

Radna grupa: *Nebojša Lađević, Nataša Petrović, Vesna Jovanović*

Pitanje 1. Koji vremenski interval je bezbedan pre i posle neuraksijalne blokade ili uklanjanja katetera za hirurške bolesnike koji su na antitrombocitnim i/ili antikoagulantnim lekovima?

Pitanje 2. Koji vremenski interval je bezbedan pre i posle regionalne anestezije (perifernog nervnog bloka) ili uklanjanja katetera za hirurške bolesnike koji su na antitrombocitnim i/ili antikoagulantnim lekovima?

Pitanje 3. Koji vremenski interval je bezbedan pre i posle neuraksijalne blokade ili uklanjanja katetera u akušerstvu kod primene antitrombocitnih i/ili antikoagulantnih lekova?

Preporuke

1. Prilikom razmatranja primene regionalne anestezije kod pojedinačnog bolesnika, **preporučujemo** da pored vrste i doze leka, vrste bloka kao i intervala primene, u obzir treba uzeti i indikacije i prisustvo faktora rizika koji mogu uticati na farmakokinetiku leka, kao što je telesna težina, starost, funkciju bubrega i jetre i istovremenu upotrebu drugih lekova.
2. **Preporučujemo da se jasno definišu niske (profilaktičke) i visoke (terapijske) doze lekova.**
3. Za donošenje odluka o primeni regionalne anestezije kod bolesnika sa antitrombocitnom i antikoagulantnom terapijom **trebalo bi razmotriti dozu leka i vrstu bloka** koji želimo da primenimo.
4. Radna grupa je usvojila konsenzusom postojeće preporuke Evropskog udruženja anesteziologa i intenzivista (ESAIC) i Evropskog udruženja za regionalnu anesteziju (ESRA) o vremenskim intervalima između prekid i nastavak antikoagulantne i antitrombocitne terapije i regionalne anestezije. Preporuke su zasnovane na dozama antikoagulantnih i antitrombocitnih lekova koje su definisane kao visoka ili niska doza.

LEČENJE KOGULOPATIJE I MASIVNOG KRVARENJA NAKON TRAUMATSKE POVREDE

Radna grupa: Dragana Unić-Stojanović, Ivan Palibrk, Vladan Cvetanović, Mirjana Kendrišić,
Suzana Bojić, Marija Djukanović

Pitanje 1. Koja je definicija kritičnog krvarenja / transfuzije?

Preporuke

1. **Kritično krvarenje** spada u jednu od dve kategorije:
 - **Masivno krvarenje** koje je opasno po život i verovatno će dovesti do potrebe za masivnom transfuzijom
 - **Krvarenje manjeg volumena u kritičnom području ili organu** (npr. intrakranijalno, intraspinalno ili intraokularno)
2. Kod odraslih, „**masivna transfuzija**“ se može definisati kao transfuzija polovine jedne zapremine krvi tokom 4 sata, ili više od jedne zapremine krvi u 24 sata (volumen krvi odraslih je približno 70 mL/kg).

Pitanje 2. Koji skorovi se koriste da bi se aktivirao protokol masivne transfuzije?

Preporuke

1. **Preporučujemo** da lekar klinički proceni obim traumatskog krvarenja koristeći **kombinaciju fizioloških promena, anatomskog obrasca povrede, mehanizma povrede i inicijalnog odgovora pacijenta na reanimaciju**
2. **Preporučujemo** da se **indeks šoka (ŠI) i/ili pulsni pritisak (PP)** koriste za procenu stepena hipovolemijskog šoka i potrebe za transfuzijom.
3. **Tradicionalni Advanced Trauma Life Support (ATLS)** sistem klasifikacije hipovolemijskog šoka uključuje i fiziološki bazni ekces i može da služi za **grubu procenu gubitka krvi i potrebe za transfuzijom**

Pitanje 3. Koji su osnovni elementi intrahospitalnog zbrinjavanja u slučaju masovnog krvarenja?

Preporuka

1. **Preporučujemo** da svaki centar treba da ima **lokalni protokol** za zbrinjavanje masivnog krvarenja, koji sadrži sledeće elemente:
 - **Formiran tim** pre dolaska pacijenta, koji uključuje vođu tima, uz aktivno i rano prisustvo hirurga.
 - Kliničko osoblje obučeno da **rano prepozna masivno krvarenje** i upoznato sa sadržajem protokola za masivnu transfuziju (MTP) i kada treba aktivirati i deaktivirati lokalni MTP
 - **Uređaje za brzu transfuziju** koji treba da budu lako dostupni
 - **ATLS pristup za sve bolesnike**
 - **Stalni medicinski nadzor bolesnika**, uz primenu kiseonika i odgovarajući venski pristup.
 - **Monitoring temperature, grejače infuzionih rastvora** kao i bolesnika.
 - **Saglasnost za transfuziju** kad god je to moguće
 - Obezbeđenu transfuziju **eritrocita (Er) u roku od 10 minuta** od dolaska u bolnicu
 - Slanje **uzoraka krvi za određivanje krvne grupe/laboratorijskih analiza** što je pre moguće sa trebovanjem 2–4 jedinice eritrocita specifične krvne grupe.

- Rano utvrđivanje prethodnog korišćenja antikoagulantne ili antitrombocitne terapije
- **Transfuziju određene krvne grupe**, idealno u roku od 1 sata (Er/plazma), čim se odredi krvna grupa bolesnika.
- Ranu odluku o indikaciji za hiruršku intervenciju ili angioembolizaciju (u roku od sat vremena), kako bi se osoblje operacione sale moglo mobilisati i pripremiti potrebnu opremu.

Pitanje 4. Koji su elementi inicijalne terapije krvarenja i koagulopatije u traumi?

Preporuke

1. Za inicijalno zbrinjavanje i sprečavanje daljeg krvarenja **preporučujemo**:
 - Da se životno ugrožen pacijent u najkraćem roku transportuje u najbliži trauma centar.
 - Lokalnu kompresiju na mestu rane.
 - Dodatnu upotrebu podveza za zaustavljanje po život opasnog krvarenja kod otvorenih povreda ekstremiteta u pre-hirurškom okruženju.
 - Endotrahealnu intubaciju ili alternativno zbrinjavanje disajnog puta prema indikacijama
2. **Preporučujemo** da se **traneksamična kiselina (TxA)** primeni **bez odlaganja** kod traumatizovanog bolesnika koji krvari, ako je izvodljivo **na putu do bolnice**, ili u roku od **3 h nakon povrede** u udarnoj dozi od 1 g i.v. tokom 10 minuta, a nakon toga i.v. 1 g na 8 h. Preporučujemo da primena TxA ne čeka rezultate testova hemostaze.
3. **Preporučujemo** ranu primenu **mera za smanjenje gubitka toplote i zagrevanje i održanja normotermije**.
4. **Preporučujemo** da se **monitoring i optimizaciju koagulacije** započnu **odmah** po prijemu u bolnicu:
 - Slanje uzoraka krvi za **laboratorijske analize u sklopu** „protokola masivnog krvarenja“ (KKS, INR, PTT, fibrinogen, kalcijum, elektroliti, laktat, bazni deficit i arterijske gasne analize - AGA). Ukoliko je dostupan, uzeti uzorak krvi za viskoelastične testove (ROTEM)
 - **Rano i ponovljeno praćenje hemostaze (svakih 30-60 minuta)**, u zavisnosti od težine krvarenja i/ili posle svake transfuzijske intervencije) koristeći **ili standardne** (laboratorijsk) **koagulacione** testove (SKT) i/ili **viskoelastične testove (ROTEM)** (prema raspoloživosti).
5. **Ne preporučujemo rutinsko korišćenje Point of care (POC) uređaja za praćenje funkcije trombocita** kod traumatizovanih bolesnika na antitrombocitnoj terapiji ili sa sumnjom na disfunkciju trombocita
6. **Preporučujemo** upotrebu **ponovljenih** merenja **Hgb i/ili Hct** kao laboratorijskih markera za krvarenje
7. **Preporučujemo merenje nivoa laktata u krvi** kao osetljiv test za procenu i praćenje obima krvarenja i hipoperfuzije tkiva. U nedostatku merenja laktata, **merenje baznog deficita** može predstavljati odgovarajuću alternativu.
8. U inicijalnom pristupu bolesnicima sa dokazanim ili očekivanim masivnim krvarenjem **preporučujemo** jednu od dve strategije:
 - **SSP ili liofiliziranu plazmu u odnosu SSP/Er od najmanje 1:2**
 - **Koncentrat fibrinogena ili krioprecipitat i transfuziju eritrocita. Trebalo bi razmotriti primenu 2 g fibrinogena na 4 jedinice Er čime se oponaša odnos 1:1.**

Pitanje 5. Primena kristaloida i vazopresora u masivnom krvarenju u traumi? Koja je ciljna vrednost krvnog pritiska?

Preporuke

1. U početnoj fazi nakon traume, **preporučujemo** upotrebu **ograničene terapije tečnostima** (najviše 2 litra, idealno manje od 1 litra pre transfuzije krvi) **sa ciljnim vrednostima sistolnog**

krvnog pritiska od 80-90 mmHg (srednjeg arterijskog pritiska 50-60 mmHg) sve dok se krvarenje ne zaustavi.

2. Ako restriktivna strategija terapije tečnostima ne postiže ciljni arterijski pritisak, **preporučujemo** primenu **noradrenalina** kao vazopresora **prvog izbora**.
3. **Preporučujemo infuziju dobutamina** u prisustvu disfunkcije miokarda.
4. **Preporučujemo** primenu **kristaloidnih rastvora** za nadoknadu tečnosti.
5. Ukoliko kristaloidi u kombinaciji sa vazopresorima ne obezbeđuju perfuziju tkiva, preporučujemo primenu ograničenih količina **koloidnih rastvora**.

Pitanje 6. Kako se sprovodi ciljana terapija krvarenja i koagopatije

Preporuke

1. **Preporučujemo** da transfuziju Er i produkata krvi bude usmerena ka sledećim ciljevima:
 - Vrednost Hb u rasponu od 70-90 g/L, u zavisnosti od brzine gubitka krvi
 - Vrednost INR < 1,8
 - Broj trombocita $>50 \times 10^9/L$, ili $>100 \times 10^9/L$ u slučaju masivnog krvarenja / povrede glave
 - Vrednosti fibrinogena $> 1,5$
2. **Preporučujemo** da se nastavi sa merama reanimacije i ciljano vođene terapije prema standardnim laboratorijskim vrednostima koagulacije i/ili VET

Fibrinogen

3. **Preporučujemo primenu koncentrata fibrinogena ili krioprecipitata** ako je masivno krvarenje praćeno hipofibrinogenemijom (viskoelastični znaci funkcionalnog deficita fibrinogena ili nivo fibrinogena u plazmi po Klausu $\leq 1,5$ g/L)*
4. Trebalo razmotriti početnu **suplementaciju koncentrata fibrinogena od 3-4 g**. Ovo je ekvivalentno 15-20 pojedinačnih jedinica krioprecipitata. Ponovljene doze treba da budu vođene VET-om i laboratorijskom procenom nivoa fibrinogena
5. **Može se razmotriti primena krioprecipitata kao izvor fibrinogena.**

Sveže zamrznuta plazma

6. **Preporučujemo** primenu SSP ako je PT i/ili aPTT $> 1,5$ puta od normalnog i/ili prisustva viskoelastičnog dokaza nedostatka faktora koagulacije)
7. **Ne preporučujemo SSP za korekciju hipofibrinogenemije** ako su dostupni koncentrat fibrinogena i/ili krioprecipitat.

Koncentrat faktora koagulacije

8. **Preporučujemo terapiju koncentratima faktora koagulacije** na osnovu rezultata standardnih laboratorijskih parametara koagulacije i/ili viskoelastičnih testova
9. Nakon korekcije vrednosti fibrinogena, na osnovu rezultata standardnih testova koagulacije ili visko-elastičnih testova, **trebalo bi razmotriti primenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC)**
10. **Može se razmotriti** da se **praćenje FXIII** uključi u algoritme lečenja traumatske koagulopatije kod bolesnika koji krvare I imaju funkcionalni nedostatak FXIII (koncentrat FXIII trenutno nedostupan kod nas). Krioprecipitat može biti alternativa koncentratu FXIII

Trombociti

11. Preporučujemo da se trombociti daju za **održavanje broja trombocita iznad $50 \times 10^9/L$** kod pacijenata sa traumom sa krvarenjem i iznad $100 \times 10^9/L$ kod pacijenata sa traumatskom povredom mozga (TPM)

12. Preporučujemo početnu dozu od **četiri do osam pojedinačnih jedinica trombocita** ili jedno pakovanje afereznih trombocita

Kalcijum

13. **Preporučujemo** da se jonizovani kalcijum održava **u referentnim vrednostima kod veće traume**, a posebno tokom masivne transfuzije. Nadoknada kalcijuma je indicirana ako je koncentracija jonizovanog kalcijuma $< 1,15 \text{ mmol/L}$

Rekombinantni aktivirani faktor koagulacije VII

14. **Ne preporučujemo** upotrebu rekombinantnog aktiviranog faktora koagulacije VII (rFVIIa) **kao terapiju prve linije** terapije krvarenja u traumi.
15. Može se razmotriti primena **rFVIIa isključivo** u slučaju perzistentnog krvarenja uprkos svim drugim merama da se kontroliše krvarenje.

Pitanje 7. Koji su osnovni principi lečenja koagulopatije povezane sa traumatskom povredom mozga?

Preporuke

1. Kod bolesnika sa teškom traumatskom povredom mozga (TPM) ($\text{GCS} \leq 8$), **preporučujemo** da se **srednji arterijski pritisak održava $\geq 80 \text{ mmHg}$** .
2. **Preporučujemo** da se **hipotoni rastvori kao (Ringer laktat) ne koriste** kod bolesnika sa teškom traumom glave.
3. **Ne preporučujemo** primenu **rastvora 5% albumina** kod bolesnika sa traumatskom povredom mozga.
4. **Preporučujemo** ciljano lečenje koagulopatije, vođeno **VET ili standardnim laboratorijskim testovima**, i **upotrebu koncentrata faktora koagulacije** odmah po prijemu u bolnicu.
5. **Preporučujemo da se fibrinogen održava iznad 2 g/L** . **Preporučujemo** primenu koncentrata fibrinogena ili krioprecitata.
6. **Ne preporučujemo empirijsku upotrebu SSP** kod pacijenata sa teškom i zatvorenom traumom glave.
7. **Preporučujemo primenu PCC-ja** kod pacijenata sa teškim krvarenjem i **povećanim INR-om**.
8. **Preporučujemo da primena PCC-ja bude prvi izbor** u hitnoj konverziji dejstva **oralne vitamin K zavisne antikoagulantne terapije**.
9. **Preporučujemo** primenu **TxA** kod *lakih i srednje* teških traumatskih povreda glave. **Ne preporučujemo** rutinsku upotrebu **traneksamične kiseline** kod pacijenata sa *teškom izolovanom* traumom mozga.
10. Preporučujemo da se **broj trombocita** kod traumatske povrede mozga održava **iznad $100 \times 10^9/\text{L}$** .

PERIPARTALNO KRVARENJE

Radna grupa: Dragana Unić-Stojanović, Ivan Palibrk, Vladan Cvetanović, Mirjana Kendrišić, Suzana Bojić, Marija Djukanović

Pitanje 1. Kako se definiše peripartalno krvarenje (PPH)?

Preporuka

1. Postpartalno krvarenje postoji kada je **gubitak krvi u toku ili neposredno nakon vaginalnog porođaja veći od 500 ml**, a kod **carskog reza veći od 1000 ml** ili gubitak bilo koje zapremine krvi porodilje koji dovodi do **hemodinamske nestabilnosti** (znaci hipovolemije).

Pitanje 2. Koji su postupci zbrinjavanja porodilja koje imaju peripartalno krvarenje (PPH)?

Preporuka

1. **Preporučujemo što raniju identifikaciju uzroka PPH.** *Uzroci postpartalnog krvarenja se obeležavaju akronimom „4T“:*
 - *Tonus (atonija maternice),*
 - *Trauma (materice i/ili porođajnog kanala),*
 - *Tkivo (zaostali produkti začeća) i*
 - *Trombin (koagulopatija)*
2. **Trebalo bi razmotriti mogućnosti** da porodilje sa poznatim poremećajem adherencije posteljice budu lečene od strane **multidisciplinarnih timova koji uključuju i anesteziologa.**
3. **Preporučujemo upotrebu indeksa šoka (ŠI) za dijagnozu i lečenje PPH,** pri čemu vrednost **ŠI > 0,9** ukazuje na **hemodinamsku nestabilnost** i potrebu za hitnom intervencijom.
4. **Preporučujemo intravensku ili intramuskularnu primenu najniže doze oksitocina** kao meru prevencije PPH, kojom se postiže adekvatan tonus uterusa uz minimalne neželjene efekte **kod vaginalnog porođaja i kod carskog reza.**
5. **Kod prepoznatog ili suspektog masivnog PPH preporučujemo istovremenu primenu sledećih inicijalnih terapijskih postupaka:**
 - Uspostavljanje dve venske linije velikog lumena (2 x 14-16G),
 - Suplementarni kiseonik (15 l/min),
 - Kontinuirani monitoring vitalnih parametara (stanje svesti, EKG, TA, RR, SpO₂, na 1-2 min, razmotriti kontinuirano invazivno merenje)
 - Uzimanje laboratorijskih uzoraka (KKS, PT, aPTT, INR, fibrinogen) i trebovanje 4 jedinice eritrocita
 - Nadoknadu cirkulišućeg volumena kristaloidima (1 -2 litra),
 - Mere prevencije hipotermije
 - Evaluaciju uzroka masivnog PPH.
6. **Preporučujemo davanje bolusa oksitocina** u dozi od 5-10 IJ IV praćenog infuzijom 10 IJ/h kao **uterotonika prvog reda** u zbrinjavanju masivnog PPH.
7. **Preporučujemo davanje traneksamične kiseline u inicijalnoj dozi** od 1g (15mg/kg TT) bez odlaganja u prva 3 sata od postavljene sumnje na PPH.
8. **Preporučujemo incijalnu nadoknadu tečnosti toplim rastvorima kristaloida do zapremine od 2 l.**

9. **Ne preporučujemo upotrebu koloidnog rastvora hidroksietil-skroba.**
10. **Preporučujemo** da se nastavi sa merama reanimacije i ciljano vođene terapije prema standardnim laboratorijskim vrednostima koagulacije i/ili VET.
11. **Preporučujemo** postizanje sledećih terapijskih ciljeva tokom primenjenih terapijskih postupaka:
 - Hemoglobin 70-90 g/l.
 - Fibrinogen 2 g/l.
 - Trombociti 50-100 x 10⁹/l.
12. **Preporučujemo** primenu postupaka spašavanja krvi (korišćenje cell-savera).
13. Preporučujemo iniciranje protokola masivne transfuzije i pre raspoloživih rezultata testova koagulacije, ukoliko i **dalje postoje znaci hemoragijskog šoka, ili nije uspostavljena hirurška hemostaza.**

KRVARENJE U BOLESTIMA JETRE I IZ GORNJIH PARTIJA GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

Radna grupa: Dragana Unić-Stojanović, Ivan Palibrk, Vladan Cvetanović, Mirjana Kendrišić,
Suzana Bojić, Marija Đukanović

Pitanje 1. Da li treba u preoperativnom periodu da se koriste testovi koagulacije u cilju procene rizika od krvarenja kod bolesti jetre?

Preporuke

1. **Ne preporučujemo primenu krvnih produkata ili koncentrata faktora u cilju korekcije vrednosti laboratorijskih testova koagulacije (INR, PT, aPTT, broj trombocita, nivo fibrinogena) kod bolesnika sa cirozom u cilju prevencije spontanog krvarenja.**
2. **Ne preporučujemo da se kod bolesnika sa cirozom jetre, koriste standardni testovi koagulacije ili VTA za predviđanje proceduralnog rizika od krvarenja.** Može se razmotriti njihova primena za procenu težine bolesti i hemostatskog statusa.

Pitanje 2. Da li treba u preoperativnom periodu da se koriste krvni derivati u cilju smanjenja rizika od krvarenja kod bolesti jetre?

Preporuke

3. **Ne preporučujemo primenu SSP u cilju korekcije produženog INR-a kod bolesnika sa cirozom kod kojih je planirano izvođenje invazivnih procedura.**
4. **Ne preporučujemo primenu koncentrata trombocita ili upotrebu agonista trombopoetina (TPO-ODGOVOR) kod bolesnika sa cirozom koji su podvrgnuti invazivnim procedurama, ukoliko je broj trombocita veći od $50 \times 10^9/L$ ili kada se krvarenje može lečiti lokalnim hemostatskim postupcima.**
5. **Trebalo bi razmotriti primenu koncentrata trombocita ili upotrebu agonista trombopoetina (TPO-ODGOVOR) kod bolesnika koji su podvrgnuti visokorizičnim procedurama kod kojih lokalna hemostaza nije moguća i broj trombocita $<50 \times 10^9/L$.**
6. **Ne preporučujemo rutinsku primenu traneksamične kiseline u hirurgiji jetre.**
7. Bolesnici podvrgnuti resekciji jetre pokazuju normalnu funkcionalnu koagulaciju prikazanu kroz rezultate VET-a, nasuprot povećanim vrednostima INR a. **Ne preporučujemo da se PT-INR i aPTT koriste za odluku za primenu SSP ili za započinjanje ili odlaganje tromboembolijske profilakse posle parcijalne hepatektomije.**

Pitanje 3. Koji su postupci u terapiji krvarenja iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta (GIT)?

Preporuke

1. **Ne preporučuje se rutinska sistemska primena TxA kod krvarenja iz gornjih partija GIT-a.**
2. **Preporučujemo primenu 250 mg eritromicina pre pokušaja endoskopske hemostaze.**
3. **Preporučujemo primenu visokih doza inhibitora protonske pumpe (PPI) kontinuirano ili intermitentno tokom 3 dana nakon uspešne endoskopske hemostaze.**
4. **Preporučujemo kontinuiranu terapiju koja uključuje bolus od 80 mg, praćenu infuzijom od 8 mg/h narednih 72h.**
5. **Preporučujemo primenu somatostatina ili terlipresina tokom 2 do 5 dana kod sumnje na krvarenje iz variksa jednjaka.**

KRVARENJE I HEMOSTAZA U KARDIOHIRURGIJI

Radna grupa: Dejan Marković, Selena Nešić

Preoperativni period

Pitanje 1. Kako preoperativno proceniti rizik od krvarenja?

Preporuke

1. **Preporučujemo** da se istorija krvarenja, preoperativna terapija i fizikalni pregled koriste za identifikaciju bolesnika sa povećanim rizikom od krvarenja.
2. **Trebalo bi razmotriti** skorove rizika za inicijalni skrining i identifikaciju bolesnika sa povećanim rizikom od krvarenja.
3. **Može se razmotriti** preoperativni nivo fibrinogena za stratifikaciju rizika od krvarenja.

Pitanje 2. Da li je potrebno preoperativno rutinski raditi testove funkcije trombocita i viskoelastične testove u proceni rizika od krvarenja?

Preporuke

4. **Može se razmotriti test funkcije trombocita** kao vodič za odluku o određivanju vremena operacije kod bolesnika koji su bili na terapiji P2Y12 inhibitora.
5. **Ne preporučujemo rutinsku upotrebu** viskoelastičnih testova ili testova funkcije trombocita u predikciji krvarenja.

Pitanje 3. Kako postupati sa bolesnicima sa preoperativnom hroničnom antikoagulantnom i anti-trombocitnom terapijom?

Preporuke

6. Pre elektivne kardiohirurške intervencije **preporučujemo obustavljanje antikoagulantne i anti-trombocitne terapije** u definisanim vremenskim intervalima za svaki lek (**videti detalje u Preoperativna primena krvi i krvnih derivata i preoperativna korekcija poremećaja koagulacije**)
7. **Preporučujemo** da bolesnici koji uzimaju **ASA preoperativno** nastave terapiju bez prekida kako bi se smanjila incidencija ishemijskih srčanih događaja.
8. **Trebalo bi razmotriti** kod bolesnika kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja, kao i kod bolesnika koji odbijaju da prime transfuziju komponenata krvi ukidanje ASA 4 dana pre operacije.
9. Preporučujemo da se nakon operacije ASA ponovno uvede u terapiju u toku 24h od završetka operacije

Pitanje 4. Da li preoperativno treba uzimati autolognu donaciju krvi kod kardiohirurških bolesnika?

Preporuka

1. **Trebalo bi razmotriti** preoperativnu autolognu donaciju krvi kod bolesnika koji imaju hemoglobin najmanje 110 g/l kako bi se smanjila količina transfuzija alogene krvi.

Intraoperativni period

Pitanje 1. Da li neka od hirurških tehnika može da smanji rizik od krvarenja?

Preporuke

1. Hirurške tehnike **na kucajućem srcu** za operacije na koronarnim arterijama **trebalo bi razmotriti** kod određenih bolesnika kao strategiju za smanjenje perioperativne transfuzije.
2. **Minimalno invazivne** kardiohirurške procedure **trebalo bi razmotriti** kako bi se smanjilo krvarenje i potreba za transfuzijama.

Pitanje 2. Da li hirurg treba rutinski da koristi hirurška adhezivna sredstva za smanjenje krvarenja?

Preporuka

1. **Ne preporučujemo** se rutinska upotreba hirurških topikalnih adhezivnih sredstava u cilju smanjenja krvarenja i primene transfuzija
2. Ukoliko hirurška i sistemska optimizacija hemostaze nisu zadovoljavajuće, a problem krvarenja je više lokalni nego sistemski topikalna **trebalo bi razmotriti primenu hirurških adhezivnih sredstava**.

Pitanje 3. Da li postoje neke mere vezane za kardiopulmonalni bajpas koje mogu smanjiti perioperativno krvarenje?

Preporuke

1. **Preporučujemo** upotrebu obloženih sistema za kardiopulmonalni bajpas (CPB), smanjenje adhezivne površine kao i izbegavanje direktne reinfuzije krvi.
2. **Trebalo bi razmotriti** upotrebu minimalno invazivnih sistema za ekstrakorporalnu cirkulaciju umesto standardnih kako bi se smanjio rizik od krvarenja.
3. Upotrebu „cell savora“ **trebalo bi razmotriti** kako bi se smanjila transfuzija alogene krvi.
4. **Trebalo bi razmotriti modifikovanu ultrafiltraciju** kao deo strategije konzervacije krvi.
5. **Preporučujemo autologni „priming“** bilo retrogradni ili anterogradni kao deo strategije konzervacije krvi.
6. **Trebalo bi razmotriti održavanje normotermije i acidobaznog statusa** u normalnom opsegu za vreme operacije u cilju smanjenja krvarenja i potrebe za transfuzijom.
7. U slučaju potrebe za intraoperativom hipotermijom, **preporučujemo blagu hipotermiju** (telesna temperatura do 28°C) kako bi se smanjio rizik od krvarenja.
8. **Preporučujemo smanjenje hemodilucije** kao deo strategije čuvanja krvi i smanjenja krvarenja i primene transfuzija.
9. **Ne preporučujemo dodavanje koloidnih rastvora** u „priming“ sistema za CPB u cilju smanjenja krvarenja.
10. **Trebalo bi razmotriti akutnu normovolemijsku hemodiluciju (ANH)** u cilju smanjenja rizika od krvarenja i upotrebe transfuzija.

Pitanje 4. Kako obezbediti intraoperativnu antikoagulaciju?

Preporuke

1. **Preporučujemo** upotrebu **aktiviranog vremena koagulacije (ACT)** ili merenje nivoa heparina kao vodič za adekvatnu intraperativnu antikoagulaciju.

2. **Preporučujemo intraoperativnu nadoknada antitrombina (AT)** kod bolesnika sa sniženim vrednostima kako bi se povećala senzitivnost na heparin.
3. **Ne preporučujemo** rutinsku suplementaciju AT nakon CPB-a.
4. Kod bolesnika sa heparinom indukovanom trombocitopenijom (HIT) kod kojih operacija ne može biti odložena **trebalo bi razmotriti upotrebu Bivalirudina** kao zamenu za heparin pre nego primenu *Argatorbana* za vreme CPB-a

Pitanje 5. Kako izvršiti reverziju antikoagulacije na kraju operacije?

Preporuka

1. **Preporučujemo primenu protamina** za neutralizaciju heparina u odnosu P/H<1,0 (<10 mg protamina za neutralizaciju 1000 i.j. heparina) kako bi se izbeglo predoziranje protaminom i smanjio rizik od krvarenja.

Pitanje 6. Da li intraoperativno treba ordinirati neke specifične lekove sa prokoagulantnom aktivnošću kako bi se smanjilo krvarenje?

Preporuke

1. **Preporučujemo intraoperativnu primenu antifibrinolitika** (tranexamična ili epsilon-aminikaproonska kiselina) kako bi se smanjilo krvarenje, potreba za transfuzijama i potreba za reoperacijom usled krvarenja.
2. **Ne preporučujemo profilaktičku primenu sveže smrznute plazme (SSP)** za smanjenje krvarenja.
3. Za brzu reverziju oralne antikoagulantne terapije (vitamin K antagonista) **trebalo bi razmotriti primenu PCC-ja** pre nego primenu SSP.
4. Kod bolesnika koji krvare, a prisutan je deficit faktora koagulacije **trebalo bi razmotriti primenu PCC** pre nego SSP.
5. **Ne preporučujemo** profilaktičku primenu fibrinogena u cilju smanjenja krvarenja.
6. Kod bolesnika koji krvare, a ima **snižen nivo fibrinogena** (nivo fibrinogena <1,5 g/l) **preporučujemo** suplementaciju fibrinogena.
7. **Ne preporučujemo** profilaktičku primenu dezmopresina (DDAVP) u cilju smanjenja krvarenja.
8. **Može se razmotriti primenu DDAVP-a** kod bolesnika koji krvare i ima disfunkciju trombocita kako bi se smanjilo krvarenje.
9. Kod bolesnika koji krvare a imaju nivo FXIII <70% nakon CPB-a **može se razmotriti** suplementaciju FXIII u cilju smanjenja krvarenja.
10. **Ne preporučujemo** profilaktičku primenu rFVIIa u prevenciji krvarenja.
11. Kod bolesnika sa refraktarnim, nehirurškim krvarenjem **može se razmotriti** primenu rFVIIa mimo preporuke proizvođača („off label“) u cilju smanjenja krvarenja.

Pitanje 7. Kakva je strategija primene komponenata krvi perioperativno?

Preporuke

1. **Preporučujemo** primenu transfuzije eritrocita **nevezano koliko dugo su skladišteni** (do 42 dana), zato što dužina čuvanja eritrocita ne utiče na ishod lečenja.
2. **Preporučujemo** primenu deleukocitovanih eritrocita.
3. **Preporučujemo** perioperativno lečenje krvarenja bazirano na rezultatima „point of care“ viskoelastičnih testova.

4. **Preporučujemo restriktivni triger za primenu eritrocita** (Hgb ≤ 75 g/l), ukoliko kliničko stanje bolesnika to dozvoljava.
5. **Trebalo bi razmotriti transfuziju eritrocita** u slučaju vrednosti hematokrita 18-24%, kada druge mere nisu u mogućnosti da održe adekvatnu oksigenaciju tkiva za vreme CPB-a (oksigenacija praćena DO₂ monitoringom ili cerebralnom oksimetrijom).
6. **Transfuziju trombocita trebalo bi razmotriti** ukoliko bolesnik krvari i ima broj trombocita manji od $50 \times 10^9/l$ ili je bio na terapiji antitrombocitnim lekovima.

Postoperativni period

Pitanje 1. Kakvu vrstu drenaže treba primeniti nakon operacije?

Preporuke

1. Nakon kardiohirurške operacije **trebalo bi razmotriti primenu aktivne drenaže** kako bi se smanjio broj reoperacija i formiranje koaguluma u drenu.
2. Kod bolesnika **sa ekscesivnim krvarenjem trebalo bi razmotriti upotrebu „cell saver“-a** za vraćanje eritrocita iz drenažne boce.

Pitanje 2. Kada je indikovana reintervencija zbog krvarenja?

Preporuke

1. **Preporučujemo da se hemodinamska nestabilnost i/ili potvrđena tamponada srca** koriste kao indikacija za reoperaciju.
2. **Preporučujemo** promptnu korekciju hipotermije, acidobaznih poremećaja, koagulopatija i nivoa jonizovanog kalcijuma u cilju smanjenja krvarenja.
3. U slučaju odsustva koagulopatije **trebalo bi razmotriti reoperaciju** kako se smanjio ukupni gubitak krvi.
4. **Ranu reoperaciju zbog krvarenja trebalo bi razmotriti** pre nego odloženu u cilju poboljšanja preživljavanja.

Pitanje 3. Kada započeti profilaksu venskog tromboembolizma?

Preporuka

1. Vensku tromboprofilksu niskomolekularnim heparinom (LMWH) nakon operacije treba razmotriti što je pre moguće kada ne postoji rizik od krvarenja.

Pitanje 4. Kako dokazati i lečiti heparinom indukovanu trombocitopeniju?

Preporuke

1. **Preporučujemo upotrebu HIT Expert Probability Scor-a ili Lillo-Le Louët Scor-a** za evaluaciju sumnje na HIT.
2. Kod bolesnika sa suspektim ili dokazanim HIT-om **preporučujemo prekid terapije heparinom i trebalo bi razmotriti primenu ne-heparinske antikoagulacije.**
3. **Preporučujemo** primenu „Immunoglobulin G-based“ imunoesej druge generacije za potvrdu dijagnoze HIT-a.

INTRAOPERATIVNO SPAŠAVANJE KRVİ

Radna grupa: *Nebojša Lađević, Nataša Petrović, Vesna Jovanović, Jelena Jovičić*

Pitanje 1. Kakvi su tehnički i organizacioni aspekti potrebni za rad na uređaju za intraoperativno spašavanje krvi?

Preporuka

1. **Preporučujemo da** tehnički i organizacioni aspekti intraoperativnog spašavanja krvi obuhvate:
 - Imenovanje koordinatora na nivou bolnice od strane osoblja iz operacione sale
 - Adekvatnu i sertifikovanu obuku osoblja koje će koristiti uređaj
 - Dostupno osoblje obučeno za rad sa uređajem 24h
 - Formiranje internih protokola rada
 - Korišćenje opreme prema uputstvu proizvođača
 - Mogućnost podešavanja vakuuma u opsegu od -100 do -150mmHg uz povremeno povećanje intenziteta vakuuma prema stepenu krvarenja
 - Primenu opranih eritrocitu unutar 6h od početka prikupljanja (bez odlaganja u frižideru)

Pitanje 2. Kada je indicirana primena tehnike intraoperativnog spašavanja krvi?

Preporuke

1. **Preporučujemo** primenu intraoperativnog spašavanja krvi kada se očekuje **gubitak krvi veći od 10% procenjenog cirkulatornog volumena** ili više od 8ml/kg za decu telesne mase veće od 10kg
2. **Preporučujemo** primenu intraoperativnog spašavanja krvi **kod niske vrednosti preoperativnog hemoglobina** i visokog rizika od krvarenja
3. **Preporučujemo** primenu intraoperativnog spašavanja krvi kod bolesnika **sa retkim krvnim grupama**
4. **Preporučujemo** primenu intraoperativnog spašavanja krvi kod bolesnika koji su **senzibilisani prethodnim primenama komponenti krvi**
5. **Preporučujemo** primenu intraoperativnog spašavanja krvi kod bolesnika **koji odbijaju transfuziju krvi, uz pristanak za ovaj postupak.**

Pitanje 3. Da li intraoperativno spašavanje krvi može da se primeni kod septičnog stanja i infekcije u operativnom polju rada?

Preporuka

- Od strane proizvođača opreme ne postoji preporuka niti garancija da se u potpunosti i specifično primenom sistema filtera eliminišu mikroorganizmi iz krvi. U slučaju prisustva znakova infekcije i gnoja u zoni hirurškog rada, **može se razmotriti primena tehnike spašavanja krvi**, ali uz primenu **leukocitarnog filtera** koji značajno smanjuje rizik od diseminacije infekcije. Uslov je da aspirirana količina kontaminiranog sadržaja bude što manja, što zahteva upotrebu dvostrukog sistema aspiracije.

Pitanje 4. Da li intraoperativno spašavanje krvi može da se primeni kod onkoloških bolesnika?

Preporuka

1. **Može se razmotriti** primena intraoperativnog spašavanja krvi kod bolesnika koji se podvrgavaju operaciji malignih tumora u slučaju masivnog krvarenja, krvarenja većeg od očekivanog ili životno ugrožavajućeg krvarenja.

PERIOPERATIVNO KRVARENJE I POREMEĆAJI KOAGULACIJE KOD DECE

Radna grupa: Marija Stević, Ana Mandraš, Ivana Budić

Pitanje 1. Kako optimizovati pedijatrijske bolesnike sa preoperativnom anemijom?

Preporuke

1. Kod pedijatrijskih bolesnika sa preoperativnom anemijom koji nemaju malignu bolest i/ili hitnu intervenciju, a koji su planirani za elektivni zahvat sa visokim rizikom od krvarenja, **preporučujemo odlaganje operacije dok se anemija ne koriguje.**
2. **Preporučujemo lečenje anemije** uzrokovane deficitom gvožđa, **suplementacijom gvožđa** u dozama na osnovu telesne težine nakon razmatranja kontraindikacija.
3. **Preporučujemo stimulaciju eritropoeze** ukoliko je prisutna preoperativna anemija i ukoliko su drugi uzroci (npr. autoimuna, disfunkcija koštane srži, nedostaci u ishrani) isključeni ili lečeni.
4. **Može se razmotriti da se operacije odloži 1 do 2 nedelje** nakon parenteralne stimulacije eritropoeze i nekomplikovanog uzroka anemije, **dok za oralnu korekciju deficita gvožđa** i kompleksnog uzroka anemije može biti potrebno **3 do 8 nedelja.**
5. **Može se razmotriti davanje transfuzije eritrocita** kod preoperativne anemije koja se ne može korigovati sveobuhvatnom hematološkom terapijom.

Pitanje 2. Kako nadoknaditi gvožđe i eritropoetin kod pedijatrijskih bolesnika?

Preporuke

1. **Preporučujemo da se i.v. gvožđe ordinira najmanje 2 nedelje** pre predviđenog datuma operacije.
2. **Preporučujemo upotrebu eritropoetina** za pacijente sa rizikom od značajnog gubitka krvi kada transfuzija alogenog krvnog proizvoda nije prihvaćena opcija u okviru programa bez krvi.
3. Podaci o bezbednosti i efikasnosti eritropoetina su ograničeni kod dece.

Pitanje 3. Koje su preporučene perioperativne tehnike za kontrolu krvarenja u dečijoj hirurgiji?

Preporuke

1. **Trebalo bi razmotriti upotrebu hirurških metoda za minimiziranje gubitka krvi** koji uključuju pažljivu hiruršku hemostazu i hemovigilanciju, odabir minimalno invazivne hirurgije i upotrebu lokalnih hemostatskih agenasa.
2. **Trebalo bi razmotriti primenu anestezioloških metoda** koje se fokusiraju na održavanje isporuke kiseonika i perfuzije u krajnjim organima, uz izbegavanje hemodilucije povezane sa prekomernom primenom tečnosti, koja se javlja kada se gubitak krvi zameni i.v. tečnosti (tj. kristaloidi i koloidi).
3. **Trebalo bi razmotriti izbegavanje hemodilucije** jer može da dovede do dilucione anemije i koagulopatije kada se eritrociti i faktori zgrušavanja ne zamene u uravnoteženoj strategiji reanimacije; ovo izaziva dijatezu krvarenja.
4. **Ne preporučujemo namernu hipotenziju**, iako je istorijski uobičajena kao metoda za kontrolu hirurškog gubitka krvi.

Pitanje 4. Šta je restriktivna transfuzijska tehnika i koje su vrednosti hemoglobina indikacija za transfuziju krvi kod dece?

Preporuke

1. **Restriktivna strategija** primene krvi, uključuje optimalnu upotrebu krvi, ograničava transfuziju krvi davanjem pravih komponenta, u pravoj dozi, pravom bolesniku, u pravo vreme, iz pravog razloga.
2. **Trebalo bi razmotriti izbegavanje transfuzija** ako je dete hemodinamski stabilno sa koncentracijom Hb od najmanje 7 g/dl⁻¹.
3. **Trebalo bi razmotriti izbegavanje prekomerne transfuzije**, sa ciljnim vrednostima Hb od 9,5 g/dl⁻¹ nakon transfuzije, kod hemodinamski stabilnog deteta bez aktivnog krvarenja.

Pitanje 5. Kakvi su terapijski postupci u masivnom krvarenju kod dece?

Preporuke

1. **Masivno krvarenje kod dece se definiše** kao gubitak krvi veći od jedne zapremine cirkulišuće krvi (CBV) u roku od 24 sata, gubitak krvi od 50% CBV u roku od 3 sata, ili transfuzija brzinom od 10% ukupne zapremine krvi (TBV) svakih 10 minuta.
2. **Kod povređenih pedijatrijskih bolesnika**, transfuzija veća od 40 ml/kg u prva 24 sata nakon povrede smatra se masivnom transfuzijom i povezana je sa povećanim rizikom od smrti u bolnici.
3. **Preporučujemo** da se kod dece **računa ukupni volumen krvi (EBV)** u odnosu na telesnu težinu i da se računa **maksimalni dozvoljeni gubitak krvi (MABL)**.
4. **Preporučujemo** da se obezbedi venska linija većeg lumena i arterijski pristup.
5. Kod kritično bolesne dece sa hemoragičnim šokom, **preporučujemo** da se eritrociti, plazma i trombociti empirijski primene u **odnosu između 1:1:1 do 2:1:1 za eritrocite : plazmu : trombocite** sve dok krvarenje više ne bude opasno po život.
6. Transfuziju sveže zamrznute plazme (SSP), trombocite i krioprecipitat **trebalo bi razmotriti** u lečenju masivnog krvarenja kada je gubitak EBV veći od 50% ukupanog volumena krvi.
7. **Trebalo bi razmotriti** da testiranje na mestu zbrinjavanja uključuje primenu viskoelastičnih testova (VET) kao što je tromboelastografija (TEG) ili rotaciona tromboelastometrija (ROTEM) kako bi se pomoglo u vođenju transfuzije kod novorođenčadi i dece koja su podvrgnuta kardiohirurškim i nekardiohirurškim procedurama.
8. **Preporučujemo korekciju hipokalcemije** kalcijum glukonatom (30-50 mg/kg) ili kalcijum hloridom (10-20 mg/kg).
9. **Preporučujemo da se koriguje metabolička acidoza** natrijumom bikarbonatom u dozi (1-2 mEq/kg).
10. **Preporučujemo da se trombociti nadoknađuju** ukoliko je njihova vrednost tokom krvarenja manja od $50 \times 10^9/L$.
11. **Preporučujemo nadoknadu SSP u dozi 10-15 ml/kg ukoliko je indicovana**.
12. **Preporučujemo da se nivo fibrinogena održava >150 mg/dL** tokom masivne transfuzije da bi se optimizovala hemostaza.
13. **Trebalo bi razmotriti** davanje krioprecipitata i koncentrata fibrinogena detetu sa perioperativnim krvarenjem i dijagnostikovanom hipofibrinogenemijom.
14. **Preporučujemo praćenje telesne temperature i aktivno zagrevanje** korišćenjem grejača, toplotnih lampi, zagrejanih ćebadi, zagrevanje prostorija i odgovarajuće zagrevanje nedavno otopljenih krvnih produkata.

15. **Može se razmotriti profilaktička primena antifibrinolitika** kod novorođenčadi i dece koja su podvrgnuta nekardihirurškoj intervenciji koja je povezana sa visokim rizikom od krvarenja kako bi se smanjio gubitak krvi i potreba za transfuzijama.
16. **Preporučujemo punu dozu TxA** od 10-30 mg/kg-1 (maksimalna doza 2 g) i infuziju od 5-10 mg/kg⁻¹ h⁻¹ da bi se održale terapijske i bezbedne koncentracije u plazmi perioperativno. Preporučujemo doziranje epsilon aminokaproična kiseline (EACA) je udarna doza od 100 mg/kg⁻¹ i infuzija 35 mg/kg⁻¹ h⁻¹.
17. **Preporučujemo da se kod dece ≥10 kg koja izgube >10% ukupnog volumena primenjuje spašavanje krvi.** Konsenzusna izjava Udruženja anesteziologa preporučuje da se spašavanje krvi uzme u obzir za očekivani gubitak krvi >8 ml/kg⁻¹ kod dece težine >10 kg.

UAIS VODIČ ZA PERIOPERATIVNO KRVARENJE I POREMEĆAJE KOAGULACIJE

Prošireni tekst konsenzusa

PREOPERATIVNA PRIMENA KRVI I KRVNIH DERIVATA I PREOPERATIVNA KOREKCIJA POREMEĆAJA KOAGULACIJE

Radna grupa: Vojislava Nešković, Igor Vasković, Vladimir Dolinaj, Sanja Maričić Prijić, Gordana Jovanović, Radmilo Janković

Rukovođenje perioperativnom nadoknadom krvi (Perioperative blood management – PBM) se definiše kao: “pristup zasnovan na dokazima (evidence-based) sa ciljem da se smanji primena alogениh transfuzija i poboljša kvalitet i ishod lečenja hirurških bolesnika“. PBM podrazumeva multidisciplinarni, multimodalni perioperativni program čiji su temelji tri stuba ili skupovi mera koje se primenjuju u pojedinim fazama lečenja (1):

1. Preoperativno otkrivanje i korekcija anemije
2. Smanjivanje intraoperativnih gubitaka krvi (kontrola hirurškog krvarenja i koagulopatije), i
3. Povećanje fiziološke tolerancije na anemiju (restriktivna nadoknada krvi).

Pored identifikacije i prepoznavanja bolesnika sa anemijom tokom preoperativnog perioda potrebno je da se prepoznaju i drugi rizici koji dovode do povećanog krvarenja i perioperativne transfuzije. Pitanje koje se često postavlja je:

• Kako preoperativno proceniti rizik od krvarenja tokom hirurškog lečenja?

Tokom preoperativne pripreme, u cilju **određivanja rizika od krvarenja** za bolesnike u **elektivnoj hirurgiji**, uvek se procenjuje (2):

- Rizik vezan za **bolesnika i**
- Rizik vezan za **hiruršku proceduru**

U sklopu opšte preoperativne pripreme, preporučujemo da se **svakom bolesniku** sprovede **ciljana strukturisana anamneza** fokusirana na ocenu individualnog rizika od krvarenja. (3)

Preoperativna **strukturisana anamneza** treba da obuhvati ličnu, porodičnu anamnezu i upotrebu lekova koji mogu da utiču na hemostazu.

Pitanja koje je potrebno postaviti tokom anamneze odnose se na postojanje ličnog i porodičnog poremećaja koagulacije (oralno i gingivalno krvarenje, menstrualna krvarenja, postpartalna krvarenja, krvarenja u druga tkiva), prethodne hirurgije/procedure, bolesti jetre, hronični alkoholizam, bubrežne i imunološke bolesti, malnutricija, maligne bolesti i njihova terapija.

U sklopu opšteg preoperativnog **kliničkog pregleda** identifikuju se klinički znaci poremećene hemostaze, kao što su postojanje modrica i podliva neobjašnjive etiologije (petehije, ekhimoze...)

Pored anamneze i kliničkog pregleda, za bolju procenu rizika od krvarenja kod bolesnika u elektivnoj hirurgiji, **preporučujemo primenu standardizovanih upitnika:**

- HEMSTOP upitnik (za opštu populaciju bolesnika) (3) Slika 1.
- ISCTH BAT (4)

Slika 1. Prikaz strukturisanog upitnika Hemstop (3)

HEMSTOP UPITNIK

1. Da li ste se ikada konsultovali sa lekarom ili ste se lečili zbog produženog ili neobičnog krvarenja (kao što su krvarenje iz nosa, manje rane)?
2. Da li imate modrice/hematome veće od 2 cm bez traume ili velike modrice nakon manje traume?
3. Da li ste ikada imali produženo krvarenje nakon vađenja zuba koje je zahtevalo konsultaciju lekara/stomatologa?
4. Da li ste imali obilno krvarenje tokom ili posle operacije?
5. Da li u vašoj porodici postoji neko boluje od poremećaja zgrušavanja krvi (kao što su hemofilija i von Willebrandova bolest)?

Dodatna pitanja za žene:

1. Da li ste se ikada konsultovali sa lekarom ili ste se lečili zbog obilnih ili produženih menstruacija (kontracepcijske pilule, preparati gvožđe)?
2. Da li ste imali produženo ili obilno krvarenje nakon porođaja?

Ne preporučujemo rutinsko preoperativno izvođenje standardnih laboratorijskih (PT, aPTT, INR) i viskoelastičnih testova, osim u sledećim slučajevima:

- Bolesnici sa dokumentovanim **urođenim poremećajima koagulacije**
- Bolesnici sa **prethodnim krvarenjima** koji su identifikovani strukturisanom anamnezom (upitnikom) ili ukoliko navode **porodičnu anamnezu** o sklonosti ka krvarenjima.
- **Kritično oboleli** ili bolesnici sa **oboljenjima jetre** (ciroza)
- Bolesnici koji uzimaju **hroničnu antikoagulantnu i antitrombocitnu terapiju**

Neselektivna rutinska primena koagulacijskih testova u preoperativnom periodu nije korisna i može dovesti do nepotrebnog odlaganja operacije. Testiranje koagulacije treba ograničiti na jasno definisane indikacije. (5)

Preporučujemo konsultaciju hematologa pre elektivne hirurške intervencije kod:

- Bolesnika sa dokumentovanim urođenim /stečenim poremećajima hemostaze.
- Bolesnika kod kojih se **tokom preoperativne pripreme** i ciljane procene preoperativnog rizika od krvarenja **sumnja** da imaju urođene /stečene poremećaje hemostaze.

Svetska zdravstvena organizacija definiše anemiju kao vrednost hemoglobina koja je niža od 12g/dl za žene (bez trudnoće) i 13g/dl za muškarce. Kako niska vrednost hemoglobina kod žena predstavlja nezavisni faktor rizika za povećani broj transfuzija tokom hirurškog lečenja, danas se u perioperativnom periodu kao definicija anemije uzima vrednost hemoglobina niža od 13g/dl za oba pola.(6)

U hirurškoj populaciji bolesnika anemija je veoma česta. Smatra se da svaki treći bolesnik koji je podvrgnut elektivnoj operaciji može da ima anemiju.(7)

Tokom preoperativnog perioda postavlja se pitanje:

Koji su optimalni pristupi lečenju bolesnika sa anemijom?

Pitanje obuhvata:

- Definiciju i kriterijume za dijagnozu preoperativne anemije
 - Laboratorijske testove koji se koriste za dijagnozu anemije
 - Preoperativnu korekciju: indikacije i populaciju bolesnika kod kojih se izvodi

- Planiranje termina operacije u odnosu na postojanje ili korekciju anemije.
- 9. Preoperativna dijagnoza anemije **se postavlja kod svih bolesnika, oba pola**, kod kojih je vrednost hemoglobina **manja od 13g/dL**.
- 10. **Preporučujemo** da se preoperativna anemija **dijagnostikuje i leči pre hirurške intervencije (idealno 4 nedelje)**.
- 11. Kod postojanja anemije, preporučujemo da se urade **dodatni testovi radi diferencijalne dijagnoze anemije**:
 - Feritin,
 - serumsko gvožđe,
 - saturacija transferina,
 - totalni kapacitet vezivanja gvožđa,
 - retikulocitni hemoglobin
- 12. **Ne preporučujemo** dodatne laboratorijske analize **kao skrining** za sve bolesnike, već samo radi diferencijalne dijagnoze anemije.
- 13. Kod bolesnika sa nedostatkom gvožđa, **preporučujemo terapiju oralnim ili intravenskim gvožđem pre operacije**, u skladu sa organizacionim mogućnostima ustanova.
- 14. **Preporučujemo** da elektivne operacije koje **ne uključuju onkološke bolesnike** budu **odložene do korekcije anemije**, *Tabela 1*.
- 15. **Preporučujemo korekciju anemije** pre operacije kod bolesnika kod kojih je planiran **veći hirurški zahvat** (trajanje operacije duže od dva sata) ili se očekuju **gubici krvi veći od 500 ml**.
- 16. Kod **manjih hirurških intervencija** sa niskim rizikom od krvarenja preporučujemo da se **individualno proceni** korist od odlaganja operacije u odnosu na rizik od anemije.

Najčešći uzrok preoperativne anemije je **nedostatak gvožđa ili njegova nedovoljna iskorišćenost u sklopu hroničnih bolesti i inflamacije**. (8)

Preporučeno je da se svaka anemija, posebno ukoliko je novootkrivena tokom preoperativnog perioda, detaljno obradi laboratorijskim dijagnostičkim testovima i u skladu sa dobijenim rezultatima leči.

Bolesnicima koji se podvrgavaju većim hirurškim intervencijama ili se očekuje intraoperativno krvarenje, tokom preoperativne pripreme se rade standardni laboratorijski testovi koji obuhvataju: kompletnu krvnu sliku, koagulacioni profil, vrednosti ureje i kreatinina i elektrolita. Kod postojanja anemije (vrednosti hemoglobina <13g/dl) potrebno je da se urade dodatni testovi radi diferencijalne dijagnoze anemije. Ove dodatne laboratorijske analize nije potrebno da se koriste kao skrining za sve bolesnike, već za dobijanje dijagnoze anemije koja vodi primeni ciljane terapije. (Tabela 1.)

Tabela 1. Laboratorijska dijagnoza nedostataka gvožđa i anemije

Laboratorijski testovi	ID bez anemije	IDA	Anemija hronične inflamacije	Anemija mešovitog uzroka
Hb (> 13g/dL za oba pola)	Normalan	↓	↓	↓
Feritin (20-200 µg/L)	↓	↓	↑	Normalan ili ↑
Serumsko Fe (10-30 µM/L)	↓	↓	Normalan ili ↓	↓
Transferin sat. (20-50%)	↓	↓	Normalan ili ↓	↓
Retikulocitni Hg (30-35 pg)	↓	↓	Normalan ili ↓	Normalan ili ↓
Totalni kapacitet vezivanja Fe (240-450 µg/dL)	↑	↑	↓	↔
Hepcidin (ukoliko je dostupan)	↓	↓	↑	Normalan ili ↑

ID = Nedostatak gvožđa (Iron deficiency); IDA= Anemija zbog nedostataka gvožđa (Iron deficiency anaemia); Hb = Koncentracija hemoglobina; Fe = gvožđe;

U svim prikazanim slučajevima je indikovana nadoknada gvožđa, oralnim ili intravenskim preparatima. Eritropoetin nije indikovano kod nedostataka gvožđa bez anemije. U ostalim slučajevima primenjuje se ukoliko samo primena gvožđa nije efikasna u podizanju koncentracije hemoglobina. Modifikovano iz Anesthesiology. 2021;135(3):520-530 (9)

Nedostatak gvožđa, čak i kada ne dovodi do anemije, bi trebalo detektovati pre operacije i korigovati. Ovi bolesnici mogu da imaju osećaj malaksalosti i umora, ili smanjenu toleranciju na fizički napor. U hirurškoj populaciji, nedostatak gvožđa može da dovede do postoperativne anemije ili oteža korekciju vrednosti hemoglobina koja nastaje zbog gubitka krvi. Takođe, povezuje se sa češćom pojavom nozokomijalnih infekcija. Jasne preporuke o postupku dijagnoze nedostatka gvožđa u preoperativnom periodu još uvek ne postoje, jer se vrednosti gvožđa i feritina obično ne analiziraju rutinski, već samo kod postojeće ili novootkrivene anemije. (9)

Kod bolesnika kod koga se dijagnostikuje anemija pre izvođenja veće elektivne operacije ili se očekuju značajni gubici krvi (preko 500 ml) potrebno je odložiti hiruršku intervenciju do korekcije anemije. Za manje hirurške intervencije odlaganje intervencije nije preporučeno, kao ni za hitne operacije. Individualizovani pristup omogućava da se donese optimalna odluka vezana za hirurško lečenje anemičnog bolesnika. (10)

Diferencijalna dijagnoza anemije dovodi do određivanja indikacije za terapiju gvožđem. Međutim, za uspešnu terapiju je potrebno vreme, za punu korekciju čak 6-8 nedelja. Kod hirurških bolesnika vremenski okviri preoperativne pripreme su obično kraći; u preporukama koje se danas primenjuju *idealno vreme za evaluaciju bolesnika i započinjanje terapije iznosi četiri nedelje*. Ovaj period može biti nedostižan za većinu bolesnika (od postavljanja dijagnoze do zakazane operacije) najčešće zbog organizacije zdravstvenih sistema, tako da se sve češće testiraju protokoli sa značajno kraćom terapijom, nekada i davanjem gvožđa na sam dan operacije. Smatra se da u većini slučajeva pozitivni efekti lečenja mogu da se vide posle 1-2 nedelje. (11) Šema 1. i 2.

Intravenska nadoknada gvožđa se smatra boljim izborom za bolesnike koji ne podnose oralne preparate leka, koji ne daju adekvatan ili očekivani odgovor na terapiju, koji imaju tešku anemiju i hemoglobin <10 g/dl i planirani su za hirurški zahvat unutar 6 nedelja, Tabela 2.

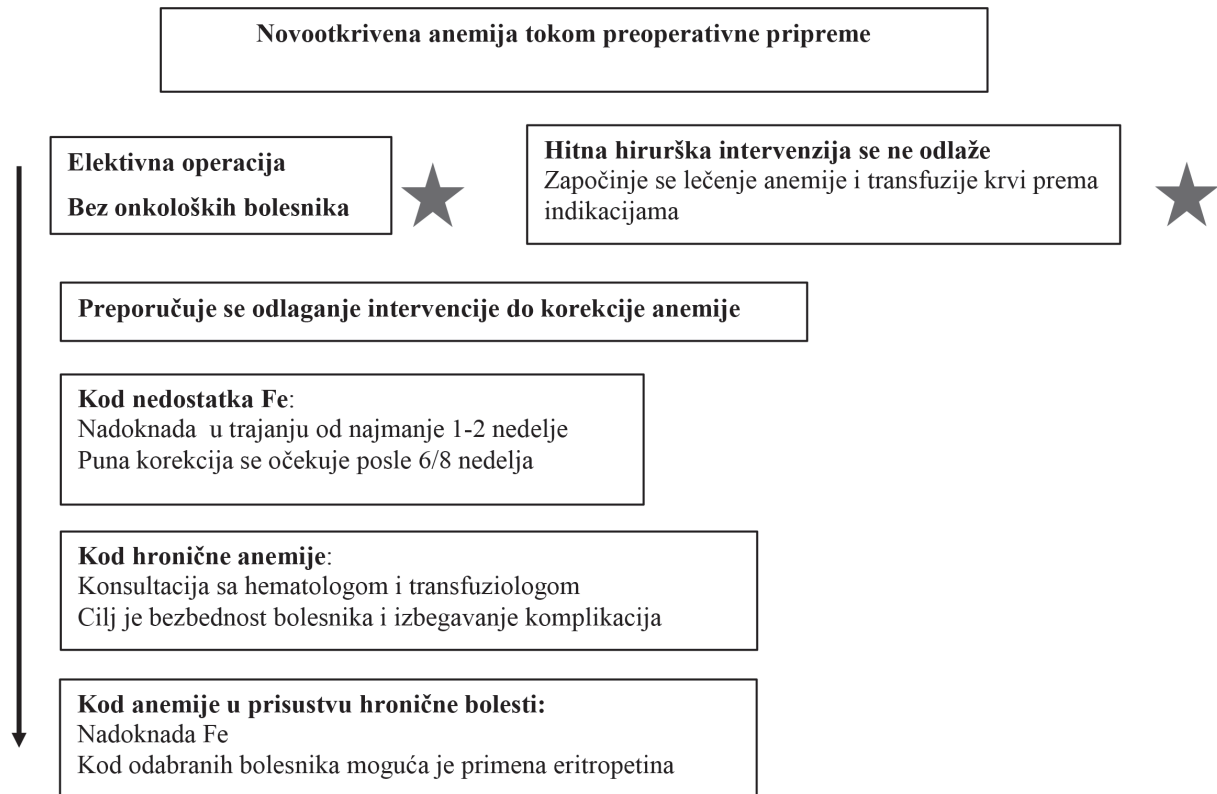
Tabela 2. Najčešće primenjivani preparati intravenskog gvožđa za preoperativnu korekciju anemije

	Fe-dekstran (niskomolekularni)	Fe-karboksimaltoza	Fe- izomaltoza	Feromoxytol
Plazma poluživot (sati)	20	16	20	15
Fe (mg/dl)	50	50	100	30
Maks. jednokratna doza	20 mg/kg	1000 mg ili 20 mg/kg	20 mg/kg	510 mg
Trajanje infuzije 1000 mg (min)	90-150	≥15	≥15	≥15
Interval između dve doze	Dnevno, do postignute izračunate doze	1 nedelja	1 nedeljno (doza od 1000 mg)	Druga doza posle 3-8 dana

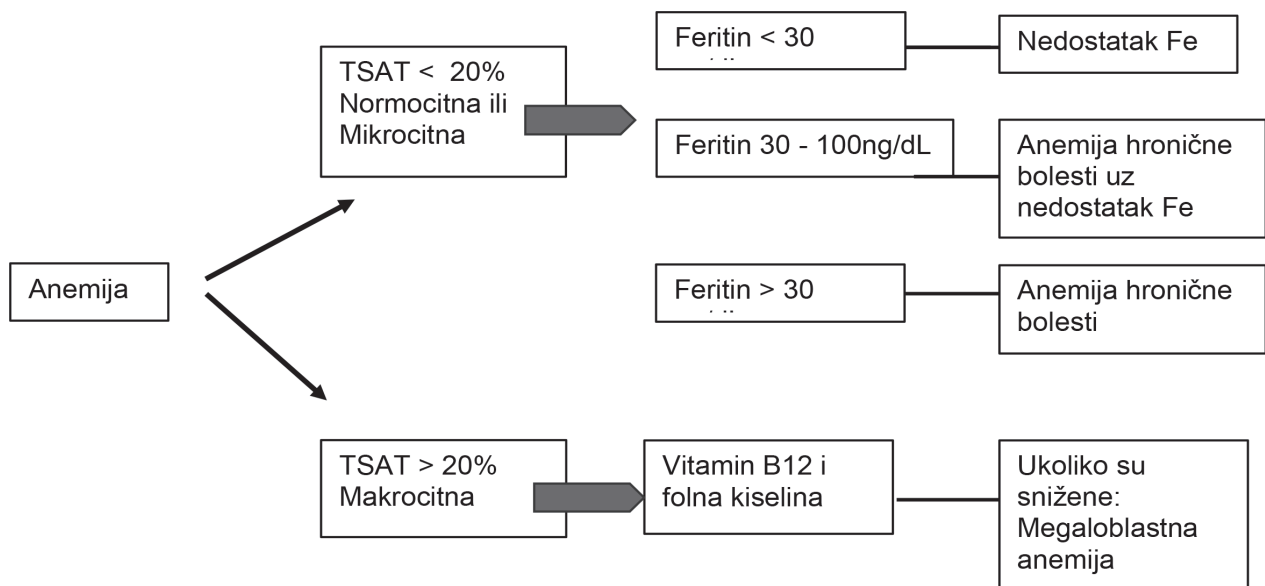
Rezultati nedavno objavljenih meta-analiza ukazuju da je kombinovana primena eritropoetina i oralnih ili intravenskih preparata gvožđa efikasnija u odnosu na izolovanu terapiju gvožđem za korekciju anemije i snižavanje rizika za transfuziju krvi.

Za lečenje preoperativne anemije preporučeno je da se epotein-alfa dozira po navedenim šemama (12):

- 300 U/kg dnevno, subkutano ukupno 15 dana: primenjuje se dnevno u trajanju od 10 dana, na dan operacije i 4 dana posle
- 600 U/kg subkutano, podeljeno u 4 pojedinačne doze: 21, 14, i 7 dana (jednom nedeljno) pre i na sam dan operacije.



Šema 1. Algoritam zbrinjavanja preoperativne anemije. Preoperativna dijagnoza i lečenje anemije je ključni korak u racionalnoj potrošnji krvi i smanjenju transfuzija krvi. Anemija izazvana nedostatkom gvožđa (Fe) ili njegove loše iskorišćenosti u hroničnoj inflamaciji (označeno zvezdicom) može da se leči pre operacije preparatima gvožđa (oralno ili intravenski). Hitne ili manje operacije nije indikovano odlagati zbog anemije. Individualni pristup omogućava da se proceni koji bolesnik ima koristi od odlaganja intervencije zbog korekcije anemije (veća elektivna hirurgija, mogućnost intraoperativnog krvarenja, povišen rizik za transfuziju krvi). (Adaptirano iz Nešković V, Vasković I. Perioperativna nadoknada krvi i krvnih derivata. Medija centar Odbrana. U pripremi za štampu. ISBN 978-86-335-0892-6) (13)



Šema 2. Algoritam diferencijalne dijagnoze anemije kod hirurških bolesnika. Cilj je identifikovati bolesnike kod kojih je indikovana ciljana terapija (gvožđe i eritropoetin). TSAT = Saturacija transferina, Fe = gvožđe. (Adaptirano iz Nešković V, Vasković I. Perioperativna nadoknada krvi i krvnih derivata. Medija centar Odbrana. U pripremi za štampu. ISBN 978-86-335-0892-6) (13)

Koliko krvi i krvnih derivata je potrebno pripremiti za hiruršku intervenciju?

Preoperativno rezervisanje krvi za hirurške intervencije se obično zasniva na rutinskim procenama koje podrazumevaju najkomplikovanije kliničke scenarije i potencijalnom potrebom za nadoknadom krvi u slučaju značajnog krvarenja. Procene su obično precenjene i vode ka neefikasnoj potrošnji krvi i krvnih derivata *Tabela 3*.

Ne postoje jasne preporuke u literaturi koje se odnose na najbolju strategiju za rezervaciju krvi pre operacije ili najbolju upotrebu postojećih resursa.

1. Preporučujemo da se preoperativno rezervisanje krvi za elektivne procedure bazira na **lokalnoj praksi svake institucije** uzimajući u obzir vrstu hirurgije, hiruršku tehniku i preoperativnu optimizaciju bolesnika. (14)
2. Preporučujemo da se protokoli institucija **baziraju na odnosu između broja jedinica koje su preoperativno proverene unakrsnom reakcijom u odnosu na broj jedinica krvi koja je intraoperativno primenjena**.

U idealnom slučaju ovaj odnos bi trebalo da bude 1,0, ali je odnos od 2,5 i manji pokazatelj efikasne upotrebe krvi. (14)

Kako proceniti rizik od krvarenja pre invazivnih procedura (plasiranje CVK, dijaliznih katetera, arterijskih linija, pleuralnih punkcija) kod bolesnika sa poremećajem koagulacije?

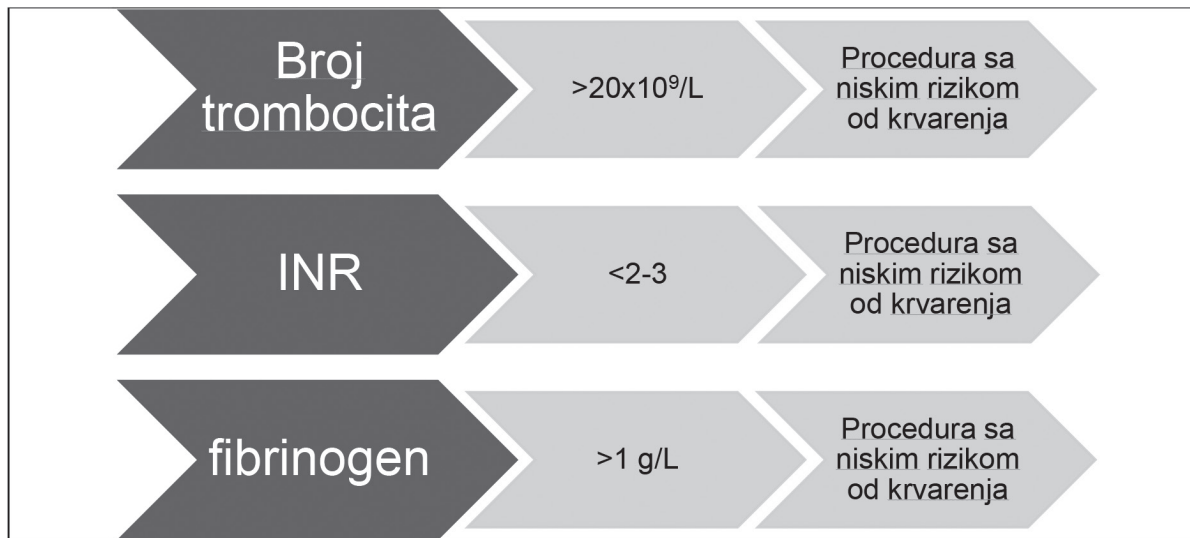
Sve navedene procedure se smatraju procedurama sa niskim rizikom od krvarenja. Ovde su značajne hemoragijske komplikacije retke (<1,5%), a potencijalno krvarenje može da se lako dijagnostikuje i leči. Eventualni rizik obuhvata nekoliko elemenata (15):

- Rizik od same procedure, koji je nizak
- Rizik od strane bolesnika, koji se odnosi na postojanje koagulopatije kod nekih bolesnika
- Rizik od strane lekara koji izvodi invazivnu proceduru
- Rizik u vezi sa načinom izvođenja invazivne procedure

Poremećene vrednosti standardnih laboratorijskih testova nisu se pokazale kao dobri prediktori rizika od krvarenja. Rutinsko davanje krvnih derivata kod bolesnika sa poremećenim laboratorijskim vrednostima se ne preporučuje. (15)

8. **Invazivne procedure (plasiranje CVK, dijaliznih katetera, arterijskih linija, pleuralnih punkcija)** predstavljaju procedure **sa niskim rizikom od krvarenja (<1,5%)** kod kojih se krvarenje lako dijagnostikuje i leči.
9. Povišene vrednosti standardnih laboratorijskih testova **nisu dobri prediktori rizika** od krvarenja kod ovih procedura, zbog čega ih **ne preporučujemo kao rutinske testove** pre izvođenja procedure.
10. **Ne preporučujemo rutinsku primenu** krvnih derivata radi korekcije vrednosti standardnih laboratorijskih testova.
11. Kod bolesnika koji nemaju dokumentovani poremećaj koagulacije, preporučujemo da se rizik od krvarenja procenjuje **primenom upitnika (ili strukturisane anamneze)**.
12. Preporučujemo da **kod sumnje na postojanje poremećaja koagulacije** intervenciju **sprovodi lekar koji ima najviše iskustva u izvođenju procedure**.
13. **Ukoliko su lekari obučeni i ukoliko je dostupan**, tokom izvođenja procedure **preporučujemo primenu ultrazvuka**.
14. Za bolesnike koji imaju dokumentovani poremećaj koagulacije, primenjuje se **definisani prag laboratorijskih vrednosti** za bezbedno izvođenje invazivnih procedura (Slika 2.). (16)

Slika 2. Definisani prag laboratorijskih vrednosti za bezbedno izvođenje invazivnih procedura.



Pre procedure sa niskim rizikom od krvarenja (15):

- Nije potrebno prekidati terapiju antikoagulantnim lekovima
- Nije potrebno prekidati antitrombocitnu terapiju

Da li se i koje intervencije mogu raditi bez prekidanja antikoagulantne terapije?

Ne preporučujemo prekidanje antikoagulantne terapije kod intervencija sa **minimalnim rizikom od krvarenja** (17):

- gastroskopija
- endovaskularne intervencije
- implantacija pace-makera i ICD-a
- operacija katarakte
- dentalne procedure (vađenje zuba)
- manje dermatološke procedure

Kako postupati sa bolesnicima koji se upućuju na elektivnu hiruršku intervenciju sa hroničnom antikoagulantnom i antitrombocitnom terapijom? Koje su indikacije za primenu antidota?

Pitanje obuhvata nekoliko klinički definisanih problema:

- Prekid i nastavak VKA pre i posle elektivne operacije / inazivne procedure i potreba za perioperativnim heparinskim premošćavanjem (bridging)?
- Prekid i nastavak DOAC-a pre i posle elektivne operacije / invazivne procedure?
- Perioperativna antitrombocitna terapija kod nekardiohirurske procedure, operacije koronarnog arterijskog bajpasa (CABG) i kod bolesnika sa stentovima?

Odluka o nastavku ili prekidu terapije pre hirurške intervencije zasniva se na **proceni rizika od krvarenja i tromboze**, jer je prerano isključivanje ovih lekova povezano je sa povećanim rizikom od tromboze, dok nastavak terapije nosi povećan rizik od krvarenja. Pre elektivne hirurške intervencije potrebno je **obustaviti antikoagulantnu i antitrombocitnu terapiju** u preporučenim vremenskim intervalima za svaki lek **za intervencije sa niskim i visokim rizikom od krvarenja (prema klasifikaciji)**.

Tabela 3. Procena rizika od krvarenja u odnosu na vrstu hirurške intervencije

Procedure sa minimalnim rizikom od krvarenja	Procedure sa niskim rizikom od krvarenja	Procedure sa visokim rizikom od krvarenja
Manje dermatološke procedure (ekscizija skvamoma i bazocelularnih karcinoma kože, keratoza i premalignih ili malignih nevusa kože) Operacija katarakte Manje dentalne procedure (ekstrakcije zuba, protetika, endodoncija), čišćenje zuba, plomiranje Implantacija pejsmejke ili kardioverter defibrilator	Artroskopija Biopsija kože/limfnih čvorova Operacije ramena/stopala/šake Koronarografija Gastrointestinalna endoskopija +/- biopsija Histerektomija Laparoskopska holecistektomija Operacija hernije Operacija hemoroida Bronhoskopija +/- biopsija	Neuroaksijalna anestezija Velike operacija sa obimnom povredom tkiva Operacija karcinoma Velika ortopedska hirurgija Rekonstruktivna plastična hirurgija Urološke ili gastrointestinalne operacije TURP, resekcija mokraćne bešike ili ablacija tumora Nefrektomija, biopsija bubrega Resekcija polipa debelog creva ^b Resekcija creva Perkutano plasiranje endoskopske gastrotome, ERCP Hirurška intervencija na dobro vaskularizovanim organima (bubrezi, jetra, slezina) Kardiohirurgija, intrakranijalna i spinalna hirurgija

Adaptirano prema *Thromb Haemost.* 2019;17(11):1966-1972(18) i Nešković V, Vasković I. *Perioperativna nadoknada krvi i krvnih derivata. Medija centar Odbrana. U pripremi za štampu. ISBN 978-86-335-0892-6* (13)

Procena tromboembolijskog rizika

Procena rizika od nastanka tromboembolijskih komplikacija uključuje rizik za nastanak arterijske tromboze-ATE (moždani udar i sistemska embolija za bolesnike sa atrijalnom fibrilacijom ili mehaničkim srčanim zaliskom) kao i rizik za pojavu rekurentne venske tromboembolije- VTE (bolesnici sa prethodnom istorijom VTE koja je bila povezana sa perioperativnim prekidom antikoagulantnih lekova) prikazana je u Tabeli 4. i 5. Klasifikacija rizika je takođe empirijska i bolesnici su podeljeni prema procenjenom riziku za arterijsku tromboemboliju ATE (visok rizik: > 10%/godišnje; srednji rizik: 4%-10%/godišnje; nizak rizik: < 4%/godišnje) i VTE (visok rizik: > 10%/mesečno; srednji rizik: 4%-10%/mesečno; nizak rizik: < 2%/mesečno)

Empirijska procena perioperativnog tromboembolijskog rizika bi trebalo da se kombinuje sa procenom kliničkih karakteristika bolesnika i procenom rizika hirurške intervencije

1. (AF, prethodni moždani udar/TIA, prethodna tromboza valvula, reumatsko oboljenje srčanih zalistaka, hipertenzija, dijabetes, srčana insuficijencija, >75 godina
2. Deficijencija proteina C, proteina S ili antitrombina; homozigoti za factor V Leiden ili mutacija za protrombinski gen G20210A ili dupli heterozigotiza bilo koju mutaciju, multiple trombofilije)
3. Uključujući primarne neoplazme mozga, karcinom pankreasa, želuca, jednjaka i mijeloproliferativne bolesti
4. Heterozigot za factor V Leiden, Mutacije gena za protrombin G20210A

Adaptirano prema *Thromb Haemost.* 2019;17(11):1966-1972 (18) i Nešković V, Vasković I. *Perioperativna nadoknada krvi i krvnih derivata. Medija centar Odbrana. U pripremi za štampu. ISBN 978-86-335-0892-6* (13)

Antikoagulantni lekovi

Vitamin K antagonisti (VKA)

1. Vreme od poslednjeg unosa VKA do intervencije treba da **bude 3 do 5 dana**; ako je INR na dan pre operacije viši od 1,5, razmotriti davanje vitamina K, 5 mg.

Tabela 4. Procena tromboembolijskog rizika

Procena rizika od tromboze	Mehaničke valvule	Atrijalna fibrilacija (AF)	Venski tromboembolizam (VTE)
Visok rizik Uraditi bridžing	- Mitralna valvula sa faktorima rizika za moždani udar - Stariji modeli aortnih valvula - Moždani udar/TIA < 3 meseca	- CHA₂DS₂Vasc skor ≥ 7 - Moždani udar/TIA < 3 meseca - Reumatska bolest srčanih zalistaka	- VTE < 3 meseca (naročito VTE < mesec dana) - Teške trombofilije² - Antifosfolipidna antitela - Aktivni karcinom udružen sa visokim rizikom za VTE³
Srednji rizik Ne raditi bridžing	- Mitralna valvula bez faktora rizika za moždani udar - Dvolisna aortna valvula sa faktorima rizika za moždani udar	- CHA₂DS₂Vasc skor 5 ili 6 - Moždani udar/TIA > 3 meseca	- VTE unutar 3-12 meseci - Rekurentne VTE - Trombofilije blažeg stepena⁴ - Aktivni ili nedavni karcinom
Nizak rizik Ne raditi bridžing	Dvolisna aortna valvula bez faktora rizika za moždani udar	CHA₂DS₂Vasc skor 1-4 bez prethodnog moždanog udara/TIA	VTE > 12 meseci

Tabela 5. CHA₂DS₂Vasc scoring sistem

	CHA ₂ DS ₂ Vasc kriterijumi	Skor
C	Kongestivna srčana insuficijencija ili disfunkcija leve komore (<i>Congestive Heart Failure</i>)	1
H	<i>Hipertenzija</i>	1
A₂	Godine starosti (Age) ≥ 75	2
D	<i>Diabetes Mellitus</i>	1
S₂	Prethodni moždani udar, TIA, tromboembolizam (<i>Stroke</i>)	2
V	Vaskularna bolest	1
A	Godine starosti (Age) 65-74	1
S	Pol (<i>Seks</i>) ženski	1

CHA₂DS₂Vasc skor koji se koristi za procenu godišnjeg rizika od moždanog udara kod bolesnika sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji ne uzimaju antikoagulantnu terapiju

Adaptirano prema Thromb Haemost. 2019;17(11):1966-1972 (18)

Premošćavanje (**Bridžing**) se definiše kao davanje kratkodelujućeg antikoagulansa, obično heparina niske molekularne mase (LMWH) ili, ređe, nefrakcionisanog heparina (UFH), za operativni period od 8 do 10 dana tokom prekida VKA, kada je vrednost INR-a ispod terapeutskih vrednosti. (19)

- Kod bolesnika koji su klasifikovani kao **niski do umereni rizik** za nastanak tromboembolije i kojima je potreban prekid VKA za elektivnu operaciju, **bridžing heparinom se ne preporučuje**.
- Kod bolesnika koji su klasifikovani kao **visok rizik** za tromboemboliju i kojima je potreban prekid VKA za elektivnu operaciju, **bridžing heparinom se preporučuje**.

Rutinski bridžing se sve manje koristi zbog većeg broja dokaza koji upućuju da dovodi do povećanja stope krvarenja i kardiovaskularnih komplikacija bez evidentnog smanjenja pojave tromboembolijskih događaja. Umesto toga, odluka o bridžingu bi trebalo da se bazira na bolesnikovom individualnom riziku od tromboembolizma i krvarenja (19).

4. Kod bolesnika kod kojih **nije indikovano** bridžing heparinom, nastaviti terapiju VKA **unutar 24 sata** od operacije uz profilaktičku dozu niskomolekularnog heparina dok se ne postigne ciljane vrednosti INR.
Nastavak terapije VKA može biti odložen u postoperativnim periodu usled neadekvatne hirurške hemostaze, zbog potencijalnog rizika od reoperacije ili nemogućnosti bolesnika da uzima lekove oralno. (20)
5. Kod bolesnika kod kojih je preoperativni bridžing **bio indikovano**, **postoperativni bridžing terapijskom dozom niskomolekularnog heparina treba započeti nakon 48 do 72h od operacije** i nakon postizanja zadovoljavajuće hirurške hemostaze.
6. Razmotriti niskomolekularni heparin u **profilaktičkoj dozi** unutar **48 do 72h** nakon operacije (do započinjanja bridžinga heparinom).

Direktni Oralni Antikoagulansi (DOAK)

Faktori koji određuju koliko dugo je potrebno da se pauzira lek pre intervencije su rizik od krvarenja koji nosi sama procedura, farmakokinetički profil DOAK-a i karakteristike bolesnika (bubrežna funkcija). (21)

1. Kod bolesnika kojima je potreban prekid DOAK-a za elektivnu hirurgiju, **bridžing heparinom se ne preporučuje**.
2. **Ne prekidati terapiju** DOAK-om kod bolesnika koji se podvrgavaju operacijama sa **minimalnim rizikom od krvarenja (preskočiti dozu leka na dan hirurgije)**.
Kod bolesnika koji se podvrgavaju operacijama sa **niskim rizikom** od krvarenja **rivaroksaban, apiksaban i edoksaban, treba prekinuti 1 dan**, a kod operacija sa **visokim rizikom** od krvarenja **2 dana** pre operacije, ako je klirens kreatinina $>30\text{ml/min}$.
3. Kod bolesnika koji se podvrgavaju operacijama sa **niskim rizikom** od krvarenja prekid terapije za **dabigatran** treba da **iznosi 1 dan** ukoliko je klirens kreatinina $>50\text{ml/min}$, **odnosno 2 dana**, ako je **klirens kreatinina $>50\text{ml/min}$** . *Tabela 6.*
4. Kod bolesnika koji se podvrgavaju operacijama sa **visokim rizikom** od krvarenja prekid terapije za **dabigatran** treba da **iznosi 2 dana** ukoliko je klirens kreatinina $>50\text{ml/min}$, **odnosno 4 dana**, ako je **klirens kreatinina $<50\text{ml/min}$** .
5. Preporuka je da za bolesnike sa **teškom insuficijencijom bubrega** ($\text{CrCl} < 30\text{ mL/min}$) i **jetre** treba produžiti vreme od poslednjeg unosa **svih DOAK-a** do intervencije.
DOAK ima brz početak dejstva, sa maksimalnim efektom nakon 1 do 3 sata nakon unosa, zbog čega treba biti oprezan prilikom nastavka terapije nakon intervencije. (22)
6. Kod bolesnika koji se podvrgavaju operacijama sa **minimalnim rizikom** od krvarenja **nastaviti terapiju DOAK-om 6 sati nakon operacije**.
7. Kod bolesnika koji se podvrgavaju operacijama sa **niskim i visokim rizikom** od krvarenja **nastaviti DOAK unutar 72 sata od operacije** i nakon postizanja zadovoljavajuće hirurške hemostaze (uz davanje profilaktičke doze niskomolekularnog heparina do uključivanja DOAK-a).
Merenje koncentracije DOAK-a se može razmotriti kod bolesnika koji se podvrgavaju hitnoj hirurgiji u cilju donošenja odluke o primeni reverzije. (23)
8. **Ne preporučujemo** rutinsko merenje koagulacijskog efekta DOAK-a (koncentracija DOAK-a) nakon prekida terapije kod bolesnika koji se podvrgavaju elektivnoj hirurgiji.

Antitrombocitni lekovi

Najčešće korišćeni antitrombocitni lekovi u svakodnevnoj kliničkoj praksi su aspirin i P2Y_{12} inhibitori, bilo kao monoterapija ili kao dvojna antitrombocitna terapija (engl. Dual Antiplatelet Therapy, DAPT). DAPT sprečava trombozu nedavno implantiranih stentova i novonastalu arterijsku trombozu, uz povećan rizik od krvarenja. (24)

Tabela 6. Preporučeni preoperativni prekid oralne antikoagulantne terapije

	Prekid terapije pre intervencija sa niskim rizikom od krvarenja	Prekid terapije pre intervencija sa niskim rizikom od krvarenja
Vitamin K antagonisti (VKA)		
Varfarin*	5 dana	5 dana
Acenokumarol	3 dana	3 dana
Direktni Oralni Antikoagulansi (DOAK) Bridžing se ne preporučuje		
Dabigatran		
CrCl >50 ml/min	1 dan	2 dana
CrCl 30-50 ml/min	2 dana	4 dana
Rivaroksaban, Apiksaban, Edoksaban		
CrCl >30 ml/min	1 dan	2 dana
CrCl 15-30 ml/min	>1 dana	>2 dana
VKA i DOAK: Za procedure sa minimalnim rizikom od krvarenja preskočiti dozu leka na dan hirurgije		

* Kod bolesnika sa **umerenim i niskim rizikom** od tromboze, **bridžing se ne preporučuje**.

Kod bolesnika sa **visokim rizikom** od tromboze, započeti bridžing 3 dana pre hirurgije ili kada je INR < 2. Na dan pre hirurgije, ukoliko je INR 1.5-2, može se primeniti Vit K 3-5mg.

Warfarin – Farin; **Acenokumarol** – Sinthrome, Acenokumarol;

Dabigatran – Pradaxa, Berevin; **Rivaroksaban** – Xarelto, Rivarox, Runaplast, Ruffixalo, Thrombocene, Corviva, Engap, Xerdoxo; **Apiksaban** – Eliquis, Aboxoma, Trombomel; **Edoksaban** – Lixiana, Roteas

1. Kod bolesnika kojima je potreban prekid terapije za elektivnu hirurgiju, **bridžing heparinom se ne preporučuje**.
2. Terapiju **P2Y12 inhibitorima**, prekinuti u trajanju od 5 dana za **tikagrelor** i **klopidogrel**, odnosno **7 dana** za prasugrel (razmotriti rizik od nastanka ishemijskog događaja).
Glavni argument za prekid terapije aspirinom je smanjenje rizika od krvarenja, uz moguć povećani rizik od perioperativnih tromboembolijskih događaja (24)
3. **Aspirin** preoperativno **prekinuti (3-5 dana)** kada je propisan za **primarnu prevenciju**.
4. **Ne prekidati terapiju** aspirinom kada je propisan za **sekundarnu prevenciju** (bolesnici sa koronarnim oboljenjima/infarktom miokarda, moždanim udarom/TIA i oboljenjem perifernih arterija). **Izuzetak su** bolesnici koji se podvrgavaju hirurgiji **sa izuzetno visokim rizikom** od krvarenja (npr. intrakranijalna i spinalna hirurgija), kada je potrebno **prekinuti terapiju 5 dana preoperativno**.
5. Terapiju antitrombocitnim **lekovima nastaviti što pre nakon hirurgije**, kako bi se sprečio nastanak ishemijskih događaja, *Tabela 7*.
6. Ako se terapija **P2Y12 inhibitorima** prekine, **nastaviti je unutar 24 do 72 sata** nakon operacije i nakon postizanja zadovoljavajuće hirurške hemostaze.

Nastavak terapije nakon kardiohirurških procedura nekada može biti odložen ukoliko je broj trombocita < 50,000 × 10⁹/L (25)

Dvojna antitrombocitna terapija (DAPT)

Preoperativni prekid dvojne antitrombocitne terapije (DAPT) kod bolesnika koji se podvrgavaju hirurškim intervencijama je kompleksan zbog visokog rizika od krvarenja sa jedne, i tromboze sten-
ta sa druge strane.

1. Terapija **aspirinom** treba da traje najmanje **4 nedelje** (*bare metal stent*) ili **3 do 12 meseci** (*drug eluting stent*). Terapija **P2Y12 inhibitorima** treba da traje najmanje 4 nedelje (*bare metal stent*) ili 3 do 6 meseci (*drug eluting stent*).
2. Terapija DAPT **može da bude kraćeg trajanja** u zavisnosti od **tipa stenta ili kompleksnosti PCI**, zbog čega se preporučuje konsultacija sa interventnim kardiologom (ukoliko nije dostupna jasna preporuka posle intervencije)
3. **Elektivne procedure treba odložiti** za period trajanja DAPT.
4. **Ukoliko nije moguće odložiti** elektivnu hirurgiju, razmotriti rizik od krvarenja i za intervencije sa **niskim rizikom nastaviti DAPT**, a za intervencije sa **visokim rizikom nastaviti sa aspirinom uz pauzu za klopidogetrel i tikagrelol 5 dana, odnosno prasugrel 7 dana**.
5. Preporučuje se **konsultacija sa interventnim kardiologom** (zbog procene rizika od tromboze stenta usled prekida terapije)

Jasan stav o optimalnom perioperativnom prekidu ili nastavku DAPT nedostaje zbog varijabilnih vremenskih intervala isključivanja ovih lekova u objavljenim studijama. Smatra se da novije generacije DES-a nose niži rizik od tromboze stenta, što bi potencijalno moglo da opravda raniji prekid DAPT bez povećanja rizika od tromboze (26)

Tabela 7. Preoperativna procena bolesnika na antitrombocitnoj terapiji

HIRURGIJA	Preporuka
• Nekardiohirurške procedure	ASA ¹ za primarnu prevenciju, prekinuti ASA 3-5 dana ASA za sekundarnu prevenciju : nastaviti ASA, uz oprez
	P2Y12 inhibitore prekinuti Klopidogetrel / Tikagrelol 5 dana, Prasugrel 7 dana
• Kardiohirurške procedure	Nastaviti ASA
	Prekinuti preoperativno: Klopidogetrel / Tikagrelol 5 dana, Prasugrel 7 dana
DAPT kod bolesnika sa stentovima, AIM i hirurškom revaskularizacijom miokarda (ACB)	
• BMS (Bare Metal Stent)	DAPT u trajanju od najmanje mesec dana
• DES (Drug Eluting Stent)	DAPT u trajanju od najmanje 3-6 meseci*
• AIM /ACB	DAPT u trajanju od 12 meseci
• Elektivnu hirurgiju odložiti za period trajanja DAPT. Ukoliko nije moguće, *uz konsultaciju sa kardiologom: • Razmotriti rizik i nastaviti DAPT za hirurgiju sa niskim rizikom od krvarenja • Razmotriti rizik i nastaviti ASA, a prekinuti Klopidogetrel / Tikagrelol 5 dana, Prasugrel 7 dana za hirurgiju sa visokim rizikom od krvarenja	

Adaptirano iz Nešković V, Vasković I. Perioperativna nadoknada krvi i krvnih derivata. Medija centar Odbrana. U pripremi za štampu. ISBN 978-86-335-0892-6) (13)

Kako postupati sa bolesnicima koji se upućuju na hitnu hiruršku intervenciju sa hroničnom antikoagulantnom i antitrombocitnom terapijom? Koje su indikacije za primenu antidota?

Definicija hitnih stanja

Hirurške procedure koje se izvode **unutar 6 sati** od kliničke prezentacije (*emergent*): ruptura ili opstrukcija organa, operacije usled nastanka životno ugrožavajućeg krvarenja ili krvarenja na kritičnim mestima (intrakranijalna, ruptura aneurizme). Hirurške procedure koje se izvode **unutar 24 sata** od

kliničke prezentacije (*urgent*): prelomi donjih ili gornjih ekstremiteta ili akutne ishemije ekstremiteta. Hirurške ili nehirurške procedure koje se izvode **unutar 48 sati** (*semi-urgent*) su manje jasno definisane: akutni holecistitis ili divertikulitis, ne-septični apsces, stabilni maligni ili nemaligni izliv i one se u početku mogu tretirati konzervativno. (28)

VKA i hitna hirurgija

1. Kod bolesnika na terapiji VKA koji su podvrgavaju **hitnoj hirurgiji uraditi INR** prilikom prijema.
2. **Primenjuje se PCC** u dozi od 25-50 U/kg kod produženog INR-a. **Ukoliko PCC nije dostupan**, primeniti svežu smrznutu plazmu (SSP) *Tabela 8*.
3. Uz PCC ili SSP, potrebno je **primeniti i Vitamin K**, 5 do 10 mg i.v.

Tabela 8. SSP i PCC za reverziju VKA

INR	SSP (U)	PCC (U/kg)
2-4	~3	~25
4-6	~4	~35
>6	>4	50

Adaptirano prema Mayo Clin Proc. 2013; 88(3):244-250; J Anest & Inten Care Med. 2020; 10(3): 555792

DOAK i hitna hirurgija

Za razliku od elektivnih procedura, odluka o terapijskim postupcima za bolesnike koji uzimaju DOAK i koji zahtevaju hitne hirurške procedure uključuje više faktora koji su vezani kako za samog bolesnika, tako i za proceduru kojoj se podvrgavaju. Zbog toga postoji značajna varijabilnost u protokolima koji se odnose na hitne hirurške intervencije kod bolesnika koji uzimaju DOAK. Preporuke su empirijske i preporučuje se individualni pristup svakom bolesniku. Ovo uključuje testove za merenje koncentracije DOAK-a: anti-Xa test kalibrisan za Xa inhibitore ili diluciono trombinsko vreme (dTT), i ekarinsko vreme koagulacije-ECT za dabigatran. Ovi testovi nisu dostupni u mnogim bolnicama u našoj zemlji, što ograničava njihovu svakodnevnu upotrebu. (28)

1. Ukoliko procedure **mogu da se odlože za 48h** nastaviti sa hirurgijom bez reverzije leka.
2. Ukoliko procedure moraju da se izvedu **unutar 6 sati ili 24 sata** od prijema **razmotriti reverziju** DOAK-a. Ukoliko je prošlo **manje od 48 sati od poslednje doze leka**: Za hitnu hirurgiju sa **velikim rizikom** od krvarenja razmotriti reverziju pre hirurške procedure i nastaviti sa hirurgijom
3. Za hirurgiju sa **niskim rizikom** od krvarenja nastaviti sa hirurgijom i uraditi reverziju u slučaju životno ugrožavajućeg intraoperativnog krvarenja.

Reverzija DOAK-a pre hitne hirurgije obuhvata:

4. Za reverziju **dabigatrana** idarucizumab u dozi od 5 g i.v. u dve doze od 2,5g (sa razmakom od 15 min između doza).
 5. PCC u dozi od 25-50 U/kg
 6. Aktivni ugalj u dozi od 50g unutar 2-6 sati od ingestije leka
 7. Sveža smrznuta plazma se **ne preporučuje** za preoperativnu reverziju efekata DOAK-a
- U retkim indikacijama, ukoliko postoje mogućnosti u ustanovama:**
8. Andexanet alfa za reverziju faktor Xa inhibitora nije dostupan u našoj zemlji.

9. Za dabigatran razmotriti mogućnost CRRT-a ili hemodijalize, a za rivaroxaban i apixaban u hitnoj kardiohirurgiji upotrebu hemadsorbenata.

Antitrombocitni lekovi i hitna hirurgija

Hitni operativni zahvati se nekada moraju obaviti pod uticajem antitrombocitne terapije, uprkos povećanom riziku od krvarenja. Klinički faktori, kao što su hitnost operacije, invazivnost procedure, vreme od plasiranja stenta, vrsta stenta i perioperativna kontrola krvarenja se moraju uzeti u obzir kod ovih bolesnika kada se podvrgavaju hitnoj hirurškoj intervenciji. Preporuke su empirijske, zbog čega se preporučuje individualni pristup svakom bolesniku. (29)

1. Za hitnu hirurgiju sa **velikim rizikom** od krvarenja **razmotriti transfuziju trombocita** pre hirurške procedure.
2. Za hirurgiju sa **niskim rizikom** od krvarenja nastaviti sa hirurgijom. **Tranfuzija trombocita** se preporučuje samo **u slučaju životno ugrožavajućeg** intraoperativnog krvarenja, *Tabela 9*.
3. Uz transfuziju trombocita **razmotriti**:
4. Primenu traneksamične kiseline, 15-25mg/kg
5. Primenu dezmopresina (DDAVP) u dozi od 20mcg
6. Upotrebu hemadsorbenata za tikagrelor u hitnoj kardiohirurgiji

Tabela 9. *Transfuzija trombocita za neutralizaciju antitrombocitnih lekova*

Lek	Transfuzija koncentrata trombocita
Aspirin	• Standardna doza: 1U/10kg
Klopidogrel	• 2U/10kg. Efikasnost može biti smanjena unutar 6 sati od poslednje doze leka
Prasugrel	• 2U/10kg. Efikasnost može biti smanjena unutar 6 sati od poslednje doze leka
Tikagrelor	• 2U/10kg. Efikasnost je smanjena unutar 12-24 sati od poslednje doze leka

Adaptirano prema Archives of Cardiovascular Disease (2019) 112, 199—216 (29)

Reference

1. Spahn DR, Muñoz M, Klein AA, Levy JH, Zacharowski K. Patient Blood Management: Effectiveness and Future Potential. *Anesthesiology*. 2020;133(1):212-222. doi:10.1097/ALN.0000000000003198
2. <https://www.uptodate.com/contents/preoperative-assessment-of-bleeding-risk>
3. Bonhomme F, Boehlen F, Clergue F, de Moerloose P. Preoperative hemostatic assessment: a new and simple bleeding questionnaire. *Can J Anaesth*. 2016;63(9):1007-15
4. <https://www.mdcalc.com/calc/10580/isth-scc-bleeding-assessment-tool>
5. J. J. van Veen, D. R. Spahn, M. Makris, Routine preoperative coagulation tests: an outdated practice? *British Journal of Anaesthesia*. 2011; 106 (1): 1-3
6. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf
7. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Campos A, Ruiz J, Liumbruno GM. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus*. 2015;13(3):370-379. doi:10.2450/2015.0014-15
8. Warner MA, Shore-Lesserson L, Shander A, Patel SY, Perelman SI, Guinn NR. Perioperative Anemia: Prevention, Diagnosis, and Management Throughout the Spectrum of Perioperative Care. *Anesth Analg*. 2020;130(5):1364-1380. doi:10.1213/ANE.0000000000004727
9. Hare GMT, Mazer CD. Anemia: Perioperative Risk and Treatment Opportunity. *Anesthesiology*. 2021;135(3):520-530. doi:10.1097/ALN.0000000000003870
10. Neef V, Choorapoikayil S, Piekarski F, Schlesinger T, Meybohm P, Zacharowski K. Current concepts in the evaluation and management of preoperative anemia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34(3):352-356. doi:10.1097/ACO.0000000000000979

11. Gómez-Ramírez S, Bisbe E, Shander A, Spahn DR, Muñoz M. Management of Perioperative Iron Deficiency Anemia. *Acta Haematol.* 2019;142(1):21-29. doi:10.1159/000496965
12. Ali SME, Hafeez MH, Nisar O, Fatima S, Ghous H, Rehman M. Role of preoperative erythropoietin in the optimization of preoperative anemia among surgical patients - A systematic review and meta-analysis. *Haematol Transfus Cell Ther.* 2022;44(1):76-84. doi:10.1016/j.htct.2020.12.006
13. Nešković V, Vasković I. Perioperativna nadoknada krvi i krvnih derivata. Medija centar Odbrana. U pripremi za štampu. ISBN 978-86-335-0892-6
14. Joon V, Robins R, Haran A H, et al. (September 21, 2024) Evaluating the Crossmatch-to-Transfusion Ratio as a Tool for Analyzing and Optimizing Blood Bank Resource Utilization: A Retrospective Observational Study. *Cureus* 16(9): e69862. DOI 10.7759/cureus.69862)
15. Lester W, Bent C, Alikhan R, Roberts L, Gordon-Walker T, Trenfield S, et al. A British Society for Haematology guideline on the assessment and management of bleeding risk prior to invasive procedures. *Br J Haematol.* 2024; 204(5): 1697–1713. <https://doi.org/10.1111/bjh.19360>
16. Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, Hanks SE, Tam AL, Walker TG, et al. Society of Interventional radiology consensus guidelines for the periprocedural management of thrombotic and bleeding risk in patients undergoing percutaneous image-guided interventions-part II: recommendations: endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol.* 2019; 30(8): 1168–1184.e1
17. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost.* 2016 May;14(5):875-85. doi: 10.1111/jth.13305
18. Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, Samama CM, Siegal D, Tafur A, Verhamme P, Douketis JD; SSC Subcommittee on Perioperative and Critical Care Thrombosis and Haemostasis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. *J Thromb Haemost.* 2019 Nov;17(11):1966-1972. doi: 10.1111/jth.14598.
19. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Suppl):188S-203S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.188S
20. Schulman S, Hwang HG, Eikelboom JW, Kearon C, Pai M, Delaney J. Loading dose vs. maintenance dose of warfarin for reinitiation after invasive procedures: a randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2014 Aug;12(8):1254-9. doi: 10.1111/jth.12613
21. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med.* 2019;179:1469–78
22. Dubois V, Dincq AS, Douxfils J, Ickx B, Samama CM, Dogné JM, Gourdin M, Chatelain B, Mullier F, Lessire S. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. *Thromb J.* 2017 May 15;15:14. doi: 10.1186/s12959-017-0137-1
23. Gosselin RC, Adcock DM, Douxfils J. An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs). *Int J Lab Hematol.* 2019 May;41 Suppl 1:33-39. doi: 10.1111/ijlh.12992
24. Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(14):963-81. doi: 10.2165/00003088-200443140-00002
25. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, Pollack CV Jr, Smith SC Jr, Ferguson TB, Peterson ED. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jul 18;48(2):281-6. doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.029
26. Rashidi A, Tahhan HR. Fresh frozen plasma dosing for warfarin reversal: a practical formula. *Mayo Clin Proc.* 2013 Mar;88(3):244-50. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.12.011.
27. Karcioğlu O, Hosseinzadeh M, Yilmaz E, Yenioçak S, Afacan G et al. "Management of Patients with Gastrointestinal Hemorrhage While Receiving Warfarin: Vitamin K, Prothrombin Complex Concentrates and Others" . What is the evidence? *J Anest & Inten Care Med.* 2020; 10(3): 555792. DOI:10.19080/JA-ICM.2020.10.555792

28. Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperative Management of Patients Taking Direct Oral Anticoagulants: A Review. *JAMA*. 2024 Sep 10;332(10):825-834. doi: 10.1001/jama.2024.12708. Erratum in: *JAMA*. 2024 Oct 15;332(15):1306. doi: 10.1001/jama.2024.20028.
29. Godier A, Garrigue D, Lasne D, Fontana P, Bonhomme F, Collet JP, de Maistre E, Ickx B, Gruel Y, Mazighi M, Nguyen P, Vincentelli A, Albaladejo P, Lecompte T. Management of antiplatelet therapy for non elective invasive procedures of bleeding complications: proposals from the French working group on perioperative haemostasis (GIHP), in collaboration with the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019 Jun;38(3):289-302. doi: 10.1016/j.accpm.2018.10.004

REGIONALNA ANESTEZIJA I PRIMENA LEKOVA KOJI UTIČU NA KRVARENJE

Radna grupa: *Nebojša Lađević, Nataša Petrović, Vesna Jovanović*

Pojava krvarenje je moguća komplikacija centralnih nervnih blokova ali i blokova perifernih nerava (PNB). Rizik je povećan kod bolesnika na antitrombocitnim agensima (APA) i antikoagulantnim lekovima. Naše preporuke obuhvataju posmatranje specifičnih vremenskim intervala pre i posle blokada ali i uklanjanja katetera kako bi se smanjio rizik od formiranja hematoma izazvanog antitromboticima ali takodje i posmatranje vrste bloka koji se primenjuje kao i vrstu i dozu leka.

U svakodnevnom kliničkom radu najvažnije je odgovoriti na sledeća pitanja (1):

1. Koji vremenski interval treba da bude pre i posle **neuraksijalna blokada ili uklanjanje katetera** radi prevencije formiranja hematoma izazvano antitrombocitni i antikoagulantni m lekovima kod hirurških ili perioperativnih bolesnika?
2. Koji vremenski interval treba da bude pre i posle **blokada perifernog nerva ili uklanjanje katetera** da spreči formiranje hematoma izazvano antitrombocitni i antikoagulantni m lekovima kod hirurških ili perioperativnih bolesnika?
3. Koji vremenski interval treba da bude pre i **posle neuraksijalna blokada ili uklanjanje katetera** radi prevencije formiranja hematoma izazvano antitrombocitni i antikoagulantni m lekovima **u akušerstvu?**

Sve preporuke se odnose na grupe antikoagulantnih i antitrombocitnih lekova koji su u svakodnevnoj upotrebi (1):

1. Antagonisti vitamina K
2. Direktni oralni antikoagulantni (DOAK) *Tabela 1.*
3. Niskomolekularni heparini (LMWH)
4. Nefrakcionisani heparin (UFH)
5. Acetilsalicilna kiselina
6. P2Y12 inhibitori

Prilikom razmatranja primene regionalne anestezije kod pojedinačnog bolesnika, preporučujemo da pored vrste i doze leka, vrste bloka kao i intervala primene, u obzir treba uzeti i indikacije i prisustvo faktora rizika koji mogu uticati na farmakokinetiku leka, kao što je telesna težina, starost, funkciju bubrega i jetre i istovremenu upotrebu drugih lekova.

Preporučujemo da se jasno odredi šta su to male doze (profilaktičke) a šta velike doze (terapijske) jer kao što smo napred naveli primenjenu dozu leka treba uzeti u obzir.

Tabela 1. Kategorizacija doak doze

	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran
Profilaksa venskog tromboembolizma nakon velikih ortopedskih operacija (operacija zamene kuka ili kolena) <i>niske doze</i>				
Doziranje	10 mg dnevno	2,5mg /12h	Nije primenljivo	220 mg x 1 dnevno
Prilagođavanja doze	Ne	Ne		150 mg x1 dnevno ukoliko je: CrCl 30-50 ml/min; ili starost ≥75; ili istovremena upotreba verapamila, amiodarona ili kinidina
Prevenција moždanog udara kod nevalvularne atriјalne fibrilacije <i>visoke doze</i>				
Doziranje	20 mg dnevno	5 mg /12h	60 mg dnevno	150 mg /12h
Prilagođavanja doze	15 mg dnevno ukoliko je CrCl 15-50 ml/min	-2,5 mg /12h ako su ispunjena dva od tri kriterijuma: starost ≥80; telesna težina ≤60 kg; kreatinin ≥133 μmol/l. -Ukoliko je CrCl 15-29 ml/min: 2,5mg /12h	30 mg dnevno ukoliko je: CrCl 15-50 ml/min; ili telesna težina ≤60 kg; ili istovremena upotreba ciklosporina, dronedarona, eritromicina ili ketokonazola	-110mg /12h ukoliko je starost ≥80 ili istovremena upotreba verapamila -110 ili 150 mg /12h ukoliko je CrCl 30-50 ml/min ili starost 75-80 godina
Terapija akutnog venskog tromboembolizma <i>visoke doze</i>				
Doziranje	15 mg/12h x 21 dan, potom 20 mg dnevno	10 mg/12h x 7 dana, potom 5 mg /12h	60 mg dnevno	150 mg /12h
Prilagođavanja doze	15 mg /12h x 21 dan, potom 15 mg dnevno ukoliko je CrCl 15-50 ml/min	Nema prilagođavanja doze	30 mg dnevno ukoliko je: CrCl 15-50 ml/min; ili telesna težina ≤60 kg; ili istovremena upotreba ciklosporina, dronedarona, eritromicina ili ketokonazola	-110mg /12h ukoliko je starost ≥80 ili postoji istovremena upotreba verapamila -110 ili 150 mg /12h ukoliko je CrCl 30-50 ml/min ili starost 75-80 godina
Produžena prevencija rekurentne DVT i PTE <i>niske doze</i>				
Doziranje	10 mg jednom dnevno ili 20 mg jednom dnevno	2,5 mg /12h		
Prilagođavanja doze	Ukoliko je CrCl 15-50 ml/min: za 10 mg nema prilagođavanja; ali razmotriti 15 mg jednom dnevno umesto 20 mg jednom dnevno	Ne		
Akutni koronarni sindrom <i>niske doze</i>				
Doziranje	2,5 mg /12h	Nije primenljivo	Nije primenljivo	Nije primenljivo
Prevenција aterotrombotskih događaja kod simptomske periferne arterijske bolesti <i>niske doze</i>				
Doziranje	2,5 mg /12h	Nije primenljivo	Nije primenljivo	Nije primenljivo

Podaci za indikacije DOAC iz odgovarajućeg sažetka karakteristika proizvoda (SmPC), DOAC - direktni oralni antikoagulant, CrCl – klirens kreatinina, DVT – duboka venska tromboza, PTE – plućna tromboembolija

Sa dozom koju je primio bolesnik izuzetno je važno ukrstiti i vrstu bloka koju želimo da primenimo kako bi došli do prave odluke i odgovora na pitanja koja smo sebi postavili na početku ovog teksta, *Tabela 2.*

Tabela 2. Kategorizacija nervnih blokova

	Duboki nervni blokovi i neuroaksijalni blokovi	Superficialni nervni blokovi
Opšta razmatranja	-Posledice blokom izazvanog krvavljenja klinički su značajne i mogu biti katastrofalne. -Rešavanje komplikacija krvavljenja je teško jer mesto može biti duboko i/ili nekompresibilno. - Invazivna intervencija (hirurška kontrola) može biti neophodna. -Kliničke posledice: Ukidanje antitrombotskih lekova zbog smanjenja rizika od blok-zavisnog krvavljenja se preporučuje. (Tabela 3.)	-Posledice blokom izazvanog krvavljenja sa površnim hematomom manje je klinički značajno. -Rešavanje komplikacija krvavljenja je lako, na kompresibilnim mestima, manje je verovatno da će biti neophodna invazivna intervencija za rešavanje. -Kliničke posledice: Ukidanje antitrombotskih lekova zbog smanjenja rizika od blok-zavisnog krvavljenja nije obavezno.
Primeri blokova		
Glava, vrat	Zvezdasti ganglion (Stelatni ganglion) Duboki cervikalni pleksus Cervikalni paravertebralni	Okcipitalni Peribulbarni Sub – Tenonski Superficialni cervikalni pleksus
Gornji ekstremiteti	Infraklavikularni	Interskalenski Supraklavikularni Aksilarni Supraskapularni Ulnarni, radijalni, medijalni (podlaktica ili nivo zgloba)
Grudni koš	Epiduralni Torakalni paravertebralni	Parasternalni interkostalni ravni (duboki, površni) Prednji seratus – seratus anterior (duboki, površni) Erektor spine ravni (Erector spinae plane) Interkostalni Interpektoralni ravni i pektio-seratus ravni
Abdomen, mala karlica		Ilioingvinalni Iliohipogastrični Transferzalni abdominalni ravni (TAP) Omotač rektusa Genitalna grana genitofemoralnog nerva Pudendalni nerv
Donji ekstremiteti, leđa	Lumbalni pleksus Psoas kompartment Lumbalna simpatektomija Lumbalni paravertebralni Kvadratus lumborum Transferzalna fascija Sakralni pleksus Perikapsularna grupa nerava (PENG) Išijadični (proksimalni pristup) Spinal Epidural Lumbalni paravertebralni	Femoralni Femoralni trougao Kanal aduktora Išijadični (subglutealni, poplitealni nivo) Ilijačna fascija Lateralni kožni nerv butine Femoralna grana genitofemoralnog nerva Suralni, safenski, tibijalni, peronealni (duboki, površni)

Udaljenost između regiona intervencije - nerva i površine tela nije kriterijumom za razlikovanje dubokih i površnih blokova. Udaljenost varira u zavisnosti od anatomije i BMI, *Tabele 3. i 4.*

Tabela 3. Blokovi koji imaju visoki rizik od krvarenja (duboki nervni blokovi i neuroaksijalni blokovi)

Blokovi sa visokim rizikom od krvarenja (neuraksijalni i duboki nervni blokovi) ^a			
Lek i doze	Vreme od poslednjeg uzimanja leka do intervencije ^c	Željena laboratorijska vrednost u vreme intervencije	Vreme od intervencije do sledeće doze leka
VKA	Do postizanja željene laboratorijske vrednosti (oko 3 dana za acenokumarol; 5 dana za varfarin, fluindion; 7 dana za fenpropakumon)	Normalne vrednosti INR-a	
Direktni inhibitori FXa – niske doze ^b	24h rivaroksaban, edoksaban (30h ako je ClCr<30ml/min), 36h apiksaban	Nije potrebno testiranje	
Direktni inhibitori FXa – visoke doze	72h ili do postizanja željene laboratorijske vrednosti (do ciljanih lab. vrednosti ako je ClCr<30ml/min)	Nivo direktnog inhibitora FXa<30ng/ml (alternativno: antiXa ≤ 0.1 ij/ml)	Niske doze : u skladu sa smernicama za profilaksu postOP VTE ^d (oko 8h - t _{max} =6h postop). Razmotriti povećanje vremenskog intervala u slučaju pojave krvi u igli ili kateteru
Dabigatran niska doza ^b	48h	Nije potrebno testiranje	
Dabigatran visoka doza	72h ili do postizanja ciljanih laboratorijskih vrednosti (do ciljanih lab. vrednosti ako je ClCr<50ml/min)	Nivo direktnog inhibitora trombina<30ng/ml (alternativno: trombinsko vreme u granicama referentnih vrednosti)	Visoke doze: u skladu sa smernicama za terapijsku primenu antikoagulantnih lekova ^f (oko 24h postop)
LMWH niska doza ≤ 50 ij anti-Xa/kg/dan Enoksaparin ≤ 40 mg/dan	12h (24h ako je ClCr<30ml/min)	Nije potrebno testiranje	
LMWH visoka doza	24h (48h ako je ClCr<30ml/min) ili do ciljanih lab. vrednosti (naročito ako je ClCr<30ml/min)	Anti-Xa ≤ 0.1 ij/ml	VKA, DOAC, LMWH visoke doze, UFH visoke doze; ne sme se primenjivati ukoliko je prisutan kateter
UFH niska doza ≤200 ij/kg/dan SC ≤100ij/kg/dan i.v.	4h	Nije potrebno testiranje	UFH niske doze: 1h za i.v. primenu u kardiovaskularnoj hirurgiji
UFH visoka doza	Do postizanja ciljanih lab. vrednosti (oko 6h u slučaju i.v., 12h u slučaju SC administracije)	aPTT ili anti-Xa ili ACT u granicama referentnih vrednosti	
Fondaparinux niska doza ≤2.5 mg/dan	36h (72h ako je ClCr<50ml/min)	Nije potrebno testiranje	

Fondaparinux visoka doza	Do postizanja ciljanih lab. vrednosti (oko 4 dana)	Kalibrisan anti-Xa ≤ 0.1 ij/ml	
Aspirin niska doza $\leq 200\text{mg/dan}$	0	Nema testova	Rutinsko propisivanje
Aspirin visoka doza	3 dana (ako je broj trombocita normalan) do 7 dana	(specifični testovi za ispitivanje funkcije trombocita u granicama referentnih vrednosti)	6h
P2Y₁₂ inhibitori	5 dana tikagrelor 5 do 7 dana klopidogetrel 7 dana prasugrel ili do postizanja ciljanih lab. vrednosti		-0h klopidogetrel 75mg -24h prasugrel, tikagrelol -2 dana klopidogetrel 300mg
Aspirin niska doza + antikoagulantni lekovi	Aspirin: 0 + vremenski interval za specifični antikoagulantni lek	Specifični testovi za kombinovanu antikoagulantnu terapiju	-Aspirin niske doze: rutinska primena - Kombinovana antikoagulantna, antitrombotična terapija: u skladu sa smernicama za terapijsku primenu antikoagulantnih lekova, inhibitora trombocita ^f (oko 24h postOP)
Aspirin niska doza + antitrombotični lekovi	Aspirin: 0 + vremenski interval za specifičan antitrombotični lek	Razmotri specifične lab. testove za kombinovanu antitrombotičnu terapiju	

Tabela prilagodjena iz Kietaihl S et al. Eur J Anaesthesiol. 2022;39(2):100-132 (1)

ACT – aktivirano vreme zgrušavanja; aPTT – aktivirano parcijalno trombotoplastinsko vreme, ClCr – klirens kreatinina; i.v.- intravenski ; SC – subkutano ; INR – međunarodni normalizovani odnos ; LMWH – niskomolekularni heparin ; UFH – nefrakcionirani heparin; VKA – antagonisti vitamina K ; DOAC – direktni oralni antikoagulantni lekovi ; VTE – venski tromboembolizam

^a definicija i primeri blokova koji imaju visok rizik od krvarenja su predstavljeni u tabeli 2 .

^b definicija niskih i visokih doza DAOC-a su navedeni u tabeli 1

^c vremena su navedena u satima (h) do 72 h i u danima za duže intervale^{1,2}

^d ESAIC smernice za profilaksu VTE

^f EHRA smernice³

Tabela 4. Blokovi koji imaju nizak rizik od krvarenja (superficialni nervni blokovi)

Blokovi sa niskom rizikom od krvarenja (površinski nervni blokovi) ^a			
Lek i doze	Vreme od poslednjeg uzimanja leka do intervencije	Željena laboratorijska vrednost u vreme intervencije	Vreme od intervencije do sledeće doze leka
-DXA -DTI -LMWH niske doze ≤ 50 ij anti-Xa/kg/dan Enoksaparin ≤ 40 mg/dan -UFH niska doza ≤200 ij/kg/dan SC ≤100ij/kg/dan i.v. -Fondaparinux niska doza -Aspirin niska doza ≤200mg/dan	Nula	Sledeća propisana doza	Nije potrebno testiranje (ukoliko se sumnja na akumulaciju antikoagulantnih lekova npr. kod bubrene insuficijencije razmotriti specifične laboratorijske testove)
-VKA -LMWH visoka doza -UFH visoka doza -Aspirin visoka doza -P2Y ₁₂ inhibitori -Kombinacije lekova	Nula (ako je u okviru ili ispod individualnog terapijskog opsega bolesnika)		

Tabela prilagodjena iz Kietabl S et al. Eur J Anaesthesiol. 2022;39(2):100-132 (1)

ACT – aktivirano vreme zgrušavanja; aPTT – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, ClCr – klirens kreatinina; i.v.- intravenski ; DTI – direktni inhibitor trombina; DXA – direktni Xa antagonista; SC – subkutano ; INR – međunarodni normalizovani odnos ; LMWH – niskomolekularni heparin ; UFH – nefrakcionirani heparin; VKA – antagonisti vitamina K ;

^a definicija i primeri blokova koji imaju nizak rizik od krvarenja su predstavljeni u Tabeli 2.

Radna grupa je usvojila konsenzusom postojeće preporuke Evropskog udruženja anesteziologa i intenzivista (ESAIC) i Evropskog udruženja za regionalnu anesteziju (ESRA) o vremenskim intervalima za prekid i nastavak antikoagulantne i antitrombocitne terapije kod primene regionalne anestezije. Preporuke su zasnovane na dozama antikoagulantnih i antitrombocitnih lekova koje su definisane kao visoka ili niska doza.

Literatura:

1. Kietabl S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJ, Schlimp CJ, Vandermeulen E, Volk T, von Heymann C, Wolmarans M, Afshari A. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESA-IC/ESRA guidelines. Eur J Anaesthesiol. 2022;39(2):100-132
2. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, et al. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: executive summary. Eur J Anaesthesiol 2018; 35:77–83.
3. Samama CM, Afshari A. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Eur J Anaesthesiol 2018; 35:73–76.
4. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. EP Europace 2018; 20:1231–1242.
5. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular weight heparin in elective hip surgery? Arch Intern Med 2002; 162: 1451–1456.

LEČENJE KOGULOPATIJE I MASIVNOG KRVARENJA NAKON TRAUMATSKE POVREDE; PERIPARTALNO KRVARENJE; KRVARENJE U BOLESTIMA JETRE I IZ GORNJIH PARTIJA GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

Radna grupa: Dragana Unić-Stojanović, Ivan Palibrk, Vladan Cvetanović, Mirjana Kendrišić, Suzana Bojić, Marija Djukanović

1. Koja je definicija kritičnog krvarenja / transfuzije?

- **Kritično krvarenje**“ može se definisati kao veliko krvarenje koje je opasno po život i verovatno će dovesti do potrebe za masivnom transfuzijom. Kritično krvarenje spada u jednu od dve kategorije:
- **Masivno krvarenje** koje je opasno po život i verovatno će dovesti do potrebe za masivnom transfuzijom
- **krvarenje manjeg volumena u kritičnom području ili organu** (npr. intrakranijalno, intraspinalno ili intraokularno)
- Kod odraslih, „**masivna transfuzija**“ (MT) se može definisati kao transfuzija polovine jedne zapremine krvi tokom 4 sata, ili više od jedne zapremine krvi u 24 sata (volumen krvi odraslih je približno 70 mL/kg).

2. Koji skorovi se koriste da bi se aktivirao protokol masivne transfuzije ?

- Preporučujemo da lekar klinički proceni obim traumatskog krvarenja koristeći **kombinaciju fizioloških promena, anatomskog obrasca povrede, mehanizma povrede i inicijalnog odgovora pacijenta na reanimaciju**
- Preporučujemo da se **šokni indeks (ŠI) i/ili pulsni pritisak (PP)** koriste za procenu stepena hipovolemijškog šoka i potrebe za transfuzijom
- **Tradicionalni Advanced Trauma Life Support (ATLS)** sistem klasifikacije hipovolemijškog šoka uključuje i fiziološki bazni eksc i može da služi za **grubu procenu gubitka krvi i potrebe za transfuzijom**, *Tabela 1.*

Šokni indeks predstavlja odnos srčane frekvence i sistolnog krvnog pritiska, koji se obično kreće između 0,5 i 0,7 kod zdravih odraslih osoba. Na graničnoj vrednosti 0,81, ŠI je predvideo MT sa osetljivošću od 85%, specifičnošću od 64%, pozitivnim predviđanjem 16% i negativnim predviđanjem 98%, u korelaciji sa drugim fiziološkim i anatomskim varijablama. Uski pulsni pritisak ($PP < 40 / < 30$ mmHg) je analog ATLS klasi II krvarenja i nezavisno je povezan sa transfuzijom, reanimacionom torakotomijom i hitnom hirurgijom. (1)

3. Koji su osnovni elementi intrahospitalnog zbrinjavanja u slučaju masivnog krvarenja?

Svaki centar treba da ima **lokalni protokol** za zbrinjavanje masivnog krvarenja (MHP), koji sadrži sledeće elemente:

- **Određivanje tima** treba da se obavi pre dolaska pacijenta, uključujući vođu tima, uz aktivno i rano prisustvo hirurga
- Kliničko osoblje mora biti obučeno da **rano prepozna masivno krvarenje** i da bude upoznato sa sadržajem MHP i kada treba aktivirati i deaktivirati lokalni MHP

Tabela 1. ATLS sistem klasifikacije hipovolemijskog šoka

Parametar	Klasa I	Klasa II (blago krvarenje)	Klasa III (umereno krvarenje)	Klasa IV (teško krvarenje)
Procenjeni gubitak krvi	<15%	15-30%	31-40%	>40%
Srčana frekvenca	↔	↔/↑	↑	↑/↑↑
Krvni pritisak	↔	↔	↔/↓	↓
Pulsni pritisak	↔	↓	↓	↓
Respiratorna frekvenca	↔	↔	↔/↑	↑
Diureza	↔	↔	↓	↓↓
Glazgov koma skala	↔	↔	↓	↓
Bazni deficit	0 do -2 mEq/L	-2 do -6 mEq/L	-6 do -10 mEq/L	-10mEq/L ili manje
Potreba za krvnim derivatima	Pratiti	Moguće	Da	Protokol masivne transfuzije

Tradicionalni Advanced Trauma Life Support (ATLS) sistem klasifikacije krvarenja na osnovu incijalne prezentacije pacijenta. Znači isimptomi krvarenja po klasama

- **Uređaji za brzu transfuziju** (nadoknadu cirkulatornog volumena) treba da budu lako dostupni
- Svi pacijenti sa krvarenjem zahtevaju **ATLS pristup**
- Pacijenti treba da budu u okruženju **pod stalnim medicinskim nadzorom**, na terapiji kiseonikom i iv pristup (venska kanila većeg dijametara, tj. 14–18 G i/ili centralni venski pristup)
- Obezbediti **monitoring temperature i grejače infuzionih rastvora** (osim za primenu krioprecipitata i trombocita) i zagrevanje pacijenta
- Pribaviti **saglasnost za transfuziju krvi i produkata** kad god je to moguće
- Cilj je primeniti transfuziju **eritrocita (Er) u roku od 10 minuta** od dolaska u bolnicu
- Poslati **uzorke krvi za određivanje krvne grupe/laboratorijskih analiza** što je pre moguće kako bi se obezbedila i omogućilo korišćenje transfuzije eritrocita i komponenata krvi specifične krvne grupe; sa trebovanjem 2–4 jedinice eritrocita
- Rano utvrditi da li je pacijent uzimao antikoagulantne ili antitrombocitne lekove
- Čim se odredi krvna grupa pacijenta, treba primenjivati **transfuziju određene krvne grupe**, idealno u roku od 1 sata (Er/plazma)
- Odluku o indikaciji za hiruršku intervenciju ili angioembolizaciju je potrebno doneti rano (u roku od sat vremena), kako bi se osoblje operacione sale moglo mobilisati i organizovati opremu. (2)

4. Koji su elementi inicijalne terapije krvarenja i koagulopatije?

Inicijalno zbrinjavanje i sprečavanje daljeg krvarenja obuhvata, *Tabela 2.*:

- Preporučujemo da se životno ugrožen pacijent u najkraćem roku transportuje u najbliži trauma centar.
- Preporučujemo lokalnu kompresiju na mestu krvareće rane. Preporučujemo dodatnu upotrebu podveza za zaustavljanje po život opasnog krvarenja kod otvorenih povreda ekstremiteta u pre-hirurškom okruženju.
- Preporučujemo endotrahealnu intubaciju ili alternativno zbrinjavanje disajnog puta izvršiti bez odlaganja u prisustvu opstrukcije disajnih puteva, izmenjenog stanja svesti (Glazgov koma

skala (GKS) ≤ 8), hipoventilacije ili hipoksemije. Predlažemo izbegavanje hiperoksemije, osim u prisustvo neposrednog iskrvavljenja.

- Prehospitalno korišćenje krvi i krvnih derivata – Bez preporuka

1. Preporučujemo da se **traneksamična kiselina (TxA)** primeni **bez odlaganja** traumatizovanom pacijentu koji krvari, ako je izvodljivo **na putu do bolnice**, u roku od **3 h nakon povrede u udar**noj dozi od 1 g i.v. tokom 10 minuta, a nakon toga i.v. 1 g na 8 h. Preporučujemo da primena TxA ne čeka rezultate testova hemostaze, *Tabela 2*.

Od objavljivanja CRASH-2 studije, koja je pokazala smanjenje smrtnosti za 1,5% i smanjenje smrtnih slučajeva od krvarenja za jednu trećinu traneksamična kiselina postala je jedan od osnovnih terapijskih modaliteta za traumatizovane pacijente sa rizikom od krvarenja.(3)

2. Preporučujemo ranu primenu **mera za smanjenje gubitka toplote i zagrevanje** pothlađenog pacijenta kako bi se postigla i **održala normotermija**
3. Preporučujemo da se **praćenje i mere za podršku koagulaciji** započnu **odmah** po prijemu u bolnicu

- **Na prijemu**, pored uzimanja i slanja uzorka krvi za krvnu grupu i interakciju, poslati uzorak krvi za **laboratorijske analize u sklopu** „protokola masivnog krvarenja“ (KKS, INR, PTT, fibrinogen, kalcijum, elektroliti, laktat, bazni deficit i arterijske gasne analize - AGA). Ukoliko je dostupan, uzeti uzorak krvi za viskoelastične testove (ROTEM)

- Preporučujemo **rano i ponovljeno praćenje hemostaze (svakih 30-60 minuta)**, u zavisnosti od težine krvarenja i/ili posle svake transfuzijske intervencije) koristeći **bilo standardne koagulacione testove (SKT) i/ili viskoelastične testove (ROTEM) Algoritam 1**.

Vreme za dobijanje rezultata TEG i ROTEMa je značajno kraće od dobijanja rezultata konvencionalnih testova koagulacije i prema nekim studijama može da se uštedi čak 30-60 minuta u situacijama masivnog krvarenja (4)

- **Ne preporučujemo rutinsko korišćenje POC uređaja za praćenje funkcije trombocita** kod traumatizovanih pacijenata na antiagregacionoj terapiji ili sa sumnjom na disfunkciju trombocita

Korišćenje POC uređaja za praćenje funkcije trombocita u otkrivanju ili isključivanju anti-trombocitne terapije (ATT) pre same povrede je ograničena, jer je nekoliko opservacionih studija pokazalo da su traumatizovani pacijenti posebno oni sa traumatskom povredom mozga (TPM), imali rezultate ili vrednosti testa ispod referentnog intervala, nezavisno od istorije korišćenja antitrombocitne terapije. (1,4)

Iako postoje neki dokazi da transfuzija trombocita može popraviti disfunkciju trombocita kod TPM (5) i smanjiti ukupnu primenu krvi i krvnih proizvoda (6), druge studije nisu uspele da potvrde poboljšanje funkcije trombocita ili konačnog ishoda posle ove intervencije (7).

- Preporučujemo upotrebu **ponovljenih merenja Hgb i/ili Hct** kao laboratorijskih pokazatelja krvarenja

Hb ili hematokrit (Hct) testovi su ključni elementi osnovne dijagnostičke obrade kod pacijenata sa traumom i krvarenjem. Oba parametra se naizmenično koriste u kliničkoj praksi i ovde se pozivamo na oba parametra. Neinvazivno praćenje vrednosti Hb je takođe testirano i pokazalo je visoku preciznost u poređenju sa laboratorijskim merenjima. Nizak početni nivo Hct ili Hb kod pacijenata sa traumom u bliskoj je korelaciji sa hemoragičnim šokom. U retrospektivnoj analizi 1492 uzastopna pacijenata sa traumom, Thorson et al. otkrili su da je početni Hct bio bliže povezan sa potrebom za transfuzijom nego drugi parametri kao što su otkucaji srca, krvni pritisak ili acidemija. (8) Serijska merenja povećavaju osetljivost ovih parametara za otkrivanje gubitka krvi kod pacijenata sa teškim povredama. (1)

- Preporučujemo **merenje nivoa laktata u krvi** kao osetljiv test za procenu i praćenje obima krvarenja i hipoperfuzije tkiva;

Studije su pokazale vrednost serijskih merenja laktata za predikciju preživljavanja u šoku i pružanju rane i objektivne procene odgovora pacijenata na terapiju. Određivanje laktata može biti posebno važno kod penetrantne traume, gde vitalni znaci kao što su krvni pritisak, puls i respiratorna frekvencija pouzdano ne odražavaju težinu povrede.

- U nedostatku merenja laktata, **merenje baznog deficita** može predstavljati odgovarajuću alternativu

Početna vrednost baznog deficita, dobijen bilo iz arterijske ili periferne venske krvi, takođe je moćan nezavisni prediktor mortaliteta kod pacijenata sa traumatskim hemoragičnim šokom, kako kod odraslih tako i kod pedijatrijskih pacijenata. (1)

4. U inicijalnom pristupu pacijentima s očekivanim masivnim krvarenjem preporučujemo jednu od dve strategije:

- Primeniti **SSP ili liofiliziranu plazmu u odnosu SSP/Er od najmanje 1:2**

Predlažemo da protokoli masivne transfuzije (MT) kod odraslih pacijenata sa traumama koriste odnose SSP:Er između 1:1 i 1:2

- Primeniti **koncentrat fibrinogena ili krioprecipitat uz transfuziju eritrocita**.

Predlaže se **primena 2 g fibrinogena** na osnovu kliničkih kriterijuma na prijemu (sistolni krvni pritisak <100 mmHg, laktat ≥ 5 mmol/L, bazni ekscis ≤ -6 ili hemoglobin ≤ 9 g/dL) čime se oponaša odnos 1:1 koji odgovara prvih 4 jedinice krvi (Er)

Iako je opisano nekoliko opštih patofizioloških mehanizama koji rezultiraju traumatskom koagulopatijom, uključujući nizak nivo fibrinogena i hiperfibrinolizu, neophodno je brzo odrediti tip i stepen koagulopatije kod pojedinačnog pacijenta. Rana i ciljana terapijska intervencija poboljšava koagulaciju, što može smanjiti potrebu za transfuzijom Er, SSP i trombocita, smanjiti posttraumatsku multiorgansku insuficijenciju, dužinu boravka u bolnici i poboljšanje preživljavanja. U studiji Baksaas-Aasen et al., svi pacijenti su primili inicijalnu terapiju u skladu sa empirijskim protokolima za masivno krvarenje (Er:SSP:trombociti u odnosu 1:1:1), a zatim su randomizirani u interventnu grupu zavisno od tipa korišćenog testiranja (viskoelastično ili konvencionalno testiranje koagulacije). Uprkos nešto više rane primene fibrinogena u grupi sa viskoelastičnim testiranjem, nije primećena nikakva ukupna razlika u ishodu (preživljavanje nakon 24 h sa ili bez MT), sa izuzetkom pacijenata sa traumatskom povredom mozga (TPM) koji su pokazali smanjeni mortalitet posle 28 dana u grupi sa viskoelastičnim testiranjem. (9) Ukupni ishod u ovoj studiji nije iznenađujući pošto je terapijski algoritam definisao veoma sličan terapijski protokol u smislu krvnih produkata, krioprecipitata i koncentrata fibrinogena, bez obzira na viskoelastično ili konvencionalno testiranje koagulacije.

Za početnu reanimaciju od dolaska u bolnicu i dobijanja rezultata monitoringa koagulacije, rana primena transfuzije SSP, trombocita i pRBC u fiksnom odnosu može poboljšati preživljavanje i hemostazu, iako su podaci dvosmisleni. Studija PROPPR je pokazala da primena transfuzije u odnosu 1:1:1 (eritrociti:plazma:trombociti) u odnosu na 2:1:1 nema statistički značajne razlike u mortalitetu nakon 24 sata ili 30 dana. Međutim, iskrvarenje u prva 24 sata je manje u grupi 1:1:1, a hemostaza je takođe poboljšana u grupi 1:1:1 (10) Evropske smernice preporučuju najmanje 2:1 odnos pRBC prema plazmi, navodeći prekomernu reanimaciju plazmom i trombocitima kao razblažujuću i potencijalno štetnu. Verujemo da je pristup $>2:1$ sa uzimanjem u obzir transfuzije trombocita u zavisnosti od kliničkog okruženja prikladan u većini protokola masivnog krvarenja, ali da strategija 1:1 može bolje odgovarati patofiziologiji u traumi. Ovo je, isključivo, dok laboratorijski rezultati ili ispitivanje koagulacije (VET) ne stignu i usmere reanimaciju, što omogućava ciljani pristup, odnosno ciljanu terapiju koagulopatije. Nedavni pregled literature sugerise da MT protokoli kod odraslih pacijenata sa traumama treba da koriste odnose između 1:1:1 i 1:1:2. (11)

Za razliku od empirijskog tretmana koji koristi fiksni odnos FFP/trombocita/pRBC, i da bi se izbegli neželjeni efekti povezani sa transfuzijom FFP, nekoliko evropskih centara snažno podržava upotrebu koncentrata faktora koagulacije (CFC) za prvu liniju koagulacione reanimacije kod pacijenata sa značajnim krvarenjem i koagulopatijom [263]. Kritični nivoi fibrinogena ($<1,5$ g/L) dostižu se kod mnogih pacijenata sa masivnim povredama na prijemu, a početni nivoi fibrinogena ispod normalnog predviđaju povećan bolnički mortalitet kod pacijenata sa velikom traumom. (1)

Primena 2 g fibrinogena na osnovu kliničkih kriterijuma na prijemu (sistolni krvni pritisak <100 mmHg, laktat ≥ 5 mmol/L, bazni ekces ≤ -6 ili hemoglobin ≤ 9 g/dL) je predloženo, da oponaša odnos 1:1 koji odgovara prvih 4 jedinice pRBC i potencijalno koriguje hipofibrinogenemiju. (1)

Fiksni koncept primene produkata krvi kod masivnog traumatskog krvarenja je pretrpeo značajne kritike ali je zadržan za situacije kada se ne može ići na ciljanu terapiju produktima krvi.

5. Da li davati kristaloide i vazopresore u masivnom krvarenju u traumi i koja je ciljna vrednost krvnog pritiska?

- U početnoj fazi nakon traume, preporučujemo upotrebu **ograničene terapije tečnostima** (najviše 2 litra, idealno manje od 1 litra pre transfuzije krvi) **sa održavanjem ciljnih vrednosti sistolnog krvnog pritiska od 80-90 mmHg (srednji arterijski pritisak 50-60 mmHg)** sve dok se krvarenje ne zaustavi
- Ako restriktivna strategija terapije tečnostima ne postiže ciljni arterijski pritisak, preporučujemo primenu **noradrenalina** kao vazopresora **prvog izbora** pored tečnosti za održavanje ciljne vrednosti arterijskog pritiska
- Preporučujemo infuziju **dobutamina** u prisustvu disfunkcije miokarda
- Preporučujemo terapiju tečnostima korišćenjem **kristaloidnih rastvora**
- Ukoliko kristaloide u kombinaciji sa vazopresorima nisu u stanju da održe osnovnu perfuziju tkiva, **koloidne infuzije** predstavljaju dalju opciju za obnavljanje perfuzije
- Preporučujemo da se upotreba **koloidnih rastvora ograniči** zbog štetnih efekata na hemostazu

Nedavne meta-analize randomizovanih studija analizirale su mortalitet kod pacijenata sa traumom a bez TPM. Pacijenti su primali bilo tradicionalnu agresivnu volumnu reanimaciju ili je primenjivan koncept restriktivne volumne terapije i permisivne hipotenzije. Otkrili su smanjenje mortaliteta kada se koristio restriktivni koncept. (12)

Agresivne tehnike reanimacije, koje se često započinju u pre-hospitalnom periodu, ne samo da povećavaju mortalitet, već i češće rezultiraju laparotomijom za kontrolu traumatske povrede, koagulopatijom, multiorganskom insuficijencijom, bolničkim infekcijama, potrebom za transfuzijom i produženom lečenje u jedinici intenzivnog lečenja (ICU) i produženom hospitalizacijom. (1)

U ranoj fazi reanimacije, sadašnji dokazi podržavaju restriktivnu strategiju nadoknade volumena i permisivne hipotenzije sve dok se krvarenje ne kontroliše bez upotrebe vazopresora (ako se može postići ciljni sistolni krvni pritisak od 80–90 mmHg)(1). Međutim, ako se ovim merama ne postigne ciljni krvni pritisak i ako dođe do teške hipotenzije izazvane krvarenjem sa sistolnim krvnim pritiskom <80 mmHg, preporučuje se tranzitorna primena noradrenalina za održavanje perfuzije tkiva.

Srčana disfunkcija se može javiti kod traumatizovanog pacijenta zbog kontuzije srca, perikardijalnog izliva ili sekundarno zbog povrede mozga sa intrakranijalnom hipertenzijom. U nedostatku monitoringa srčane funkcije ili minutnog volumena, što je često slučaj u ranoj fazi lečenja hemoragičnog šoka, mora se posumnjati na srčanu disfunkciju ako postoji slab odgovor na ekspanziju tečnosti i noradrenalina. (1)

Dok je upotreba kristaloide široko prihvaćena kao deo početne restriktivne strategije tečnostima tip kristaloide je i dalje predmet diskusije. U iščekivanju budućih studija koje će dati konačan odgovor preporučujemo korišćenje balansiranih kristaloidnih rastvora. Ako se koristi rastvor 0,9% natrijum

hlorida, treba ga ograničiti na najviše 1–1.5 L. Ove rastvore ne bi trebalo koristiti kod teške acidoze, posebno kada je povezana sa hiperhloremijom. (1)

6. Ciljano usmerena terapija koagulopatije?

Transfuziju treba što pre usmeriti prema postizanju odredjenog cilja:

- Ciljna vrednost Hb je u rasponu od 70-90 g/L, u zavisnosti od brzine gubitka krvi
Nedavna analiza Cochrane baze podataka je imala za zadatak da proceni pragove vrednosti hemoglobina za transfuzije eritrocita. Utvrđeno je da nema dokaza o štetnim efektima u vezi sa primenom restriktivnog praga između 70 i 80 g/L u poređenju sa liberalnijim pristupom od 90–100 g/L u 48 ispitivanja koja su uključivala 21.433 pacijenata. (13) Ipak, lekari treba da imaju na umu da hemoragični šok može biti situacija koja se brzo razvija u kojoj je predviđanje o neophodnosti transfuzija Er neophodno da bi se sprečilo prekomerno smanjenje u arterijskom transportu kiseonika, tako da odluka o transfuziji eritrocita ne bi trebalo da se zasniva samo na nivou hemoglobina.
- Ciljna vrednost INR < 1,8
- Trombociti >50 x10⁹/L, ili >100 x 10⁹/L u slučaju masivnog krvarenja /propratne povrede glave
- Fibrinogen > 1,5, veći od 2g/dL u akušerstvu

Izbor terapije za lečenje koagulopatije:

- Preporučujemo da se nastavi sa merama reanimacije korišćenjem strategije ciljano vodjene terapije, vodjene standardnim laboratorijskim vrednostima koagulacije i/ili VET

7. Sveže zamrznuta plazma

- Ako se koristi **strategija koagulacione reanimacije** zasnovane na SSP, preporučujemo primenu SSP ako je PT i/ili aPTT > 1,5 puta od normalnog i/ili prisustva viskoelastičnog dokaza nedostatka faktora koagulacije)
- Preporučujemo da se **ne koristi SSP za korekciju hipofibrinogenemije** ako su dostupni koncentrat fibrinogena i/ili krioprecipitat

8. Koncentrat faktora koagulacije

- Ako se koristi strategija zasnovana na primeni **koncentrata faktora koagulacije** (KFK), preporučujemo **terapiju koncentratima faktora** na osnovu standardnih laboratorijskih parametara koagulacije i/ili viskoelastičnog dokaza o nedostatku funkcionalnog faktora koagulacije
- Po korekciji nivoa fibrinogena, na osnovu standardnih testova koagulacije ili visko-elastičnih testova, predlažemo da se pacijentu koji krvari daje **koncentrat protrombinskog kompleksa** (PCC)
- Predlažemo da se **praćenje FK XIII** uključi u algoritme podrške koagulaciji i da se FK XIII nadoknadi pacijenatima koji krvare sa funkcionalnim nedostatkom FK XIII (koncentrat FK XIII trenutno nedostupan kod nas). Krioprecipitat može biti alternativa koncentratu FK XIII (sadrži fibrinogen, FK VIII, vWF, FK XIII)

9. Fibrinogen (1)

- Preporučujemo **lečenje koncentratom fibrinogena ili krioprecipitatom** ako je masivno krvarenje praćeno hipofibrinogenemijom (viskoelastični znaci funkcionalnog deficita fibrinogena ili nivo fibrinogena u plazmi po Klausu ≤ 1,5 g/L)*
- Predlažemo početnu **suplementaciju fibrinogena od 3-4 g**. Ovo je ekvivalentno 15-20 pojedinačnih jedinica krioprecipitata ili 3-4 g koncentrata fibrinogena. Ponovljene doze treba da budu vođene VET-om i laboratorijskom procenom nivoa fibrinogena
- **Krioprecipitat se može koristiti kao izvor fibrinogena**

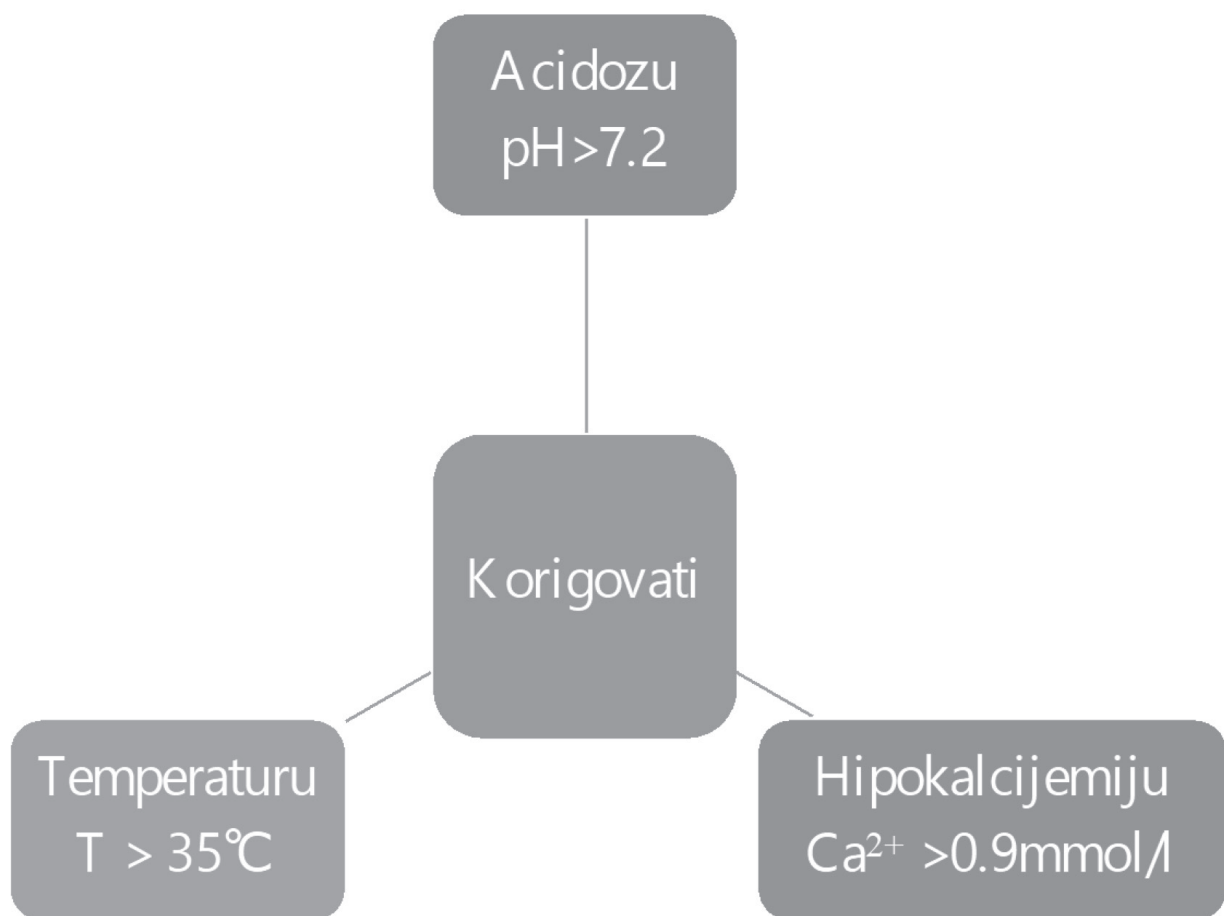
10. Trombociti

- Predlažemo da se trombociti daju za **održavanje broja trombocita iznad $50 \times 10^9/L$** kod pacijenata sa traumom sa krvarenjem i iznad $100 \times 10^9/L$ kod pacijenata sa traumatskom povredom mozga (TPM)
- Predlažemo početnu dozu od **četiri do osam pojedinačnih jedinica trombocita** ili jedno pakovanje afereznih Tro

11. Kalcijum

- Preporučujemo da se nivoi jonizovanog kalcijuma prate i održavaju **u granicama normalnog nakon veće traume**, a posebno tokom masivne transfuzije. Nadoknada kalcijuma je potrebna ako je koncentracija jonizovanog kalcijuma $< 1,15 \text{ mmol/L}$, *Slika 1*.

Slika 1. Algoritam osnovnih mera za uspostavljanje hemostaze



Monitoring temperature pacijenta uspostaviti što pre. Hipotermija pogoršava koagulaciju (smanjuje funkciju trombocita i faktora koagulacije). Zagrevanje bolesnika i rastvora treba započeti još i u prehospitalnoj fazi. Održavanje normotermije bolesnika se vrši primenom ćebadi za grejanje bolesnika primenom toplog vazduha, zagrevanjem tečnosti koja se daje intravenskim putem, humidifikacijom gasova, zagrevanjem prostorija (toplim okruženjem), a potencijalno i ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom (ECMO). Sistematični pregled koji je upoređivao obim krvarenja i potrebu za transfuzijom kod pacijenata sa normotermnim u odnosu na blago hipotermične (34-36 stepeni) pokazao je da čak i razlika od 1 stepen Celzijusa dramatično povećava gubitak krvi za otprilike 16%, i povećava relativni rizik za transfuziju za približno 22%. Temperatura mora biti konstantna praćena od

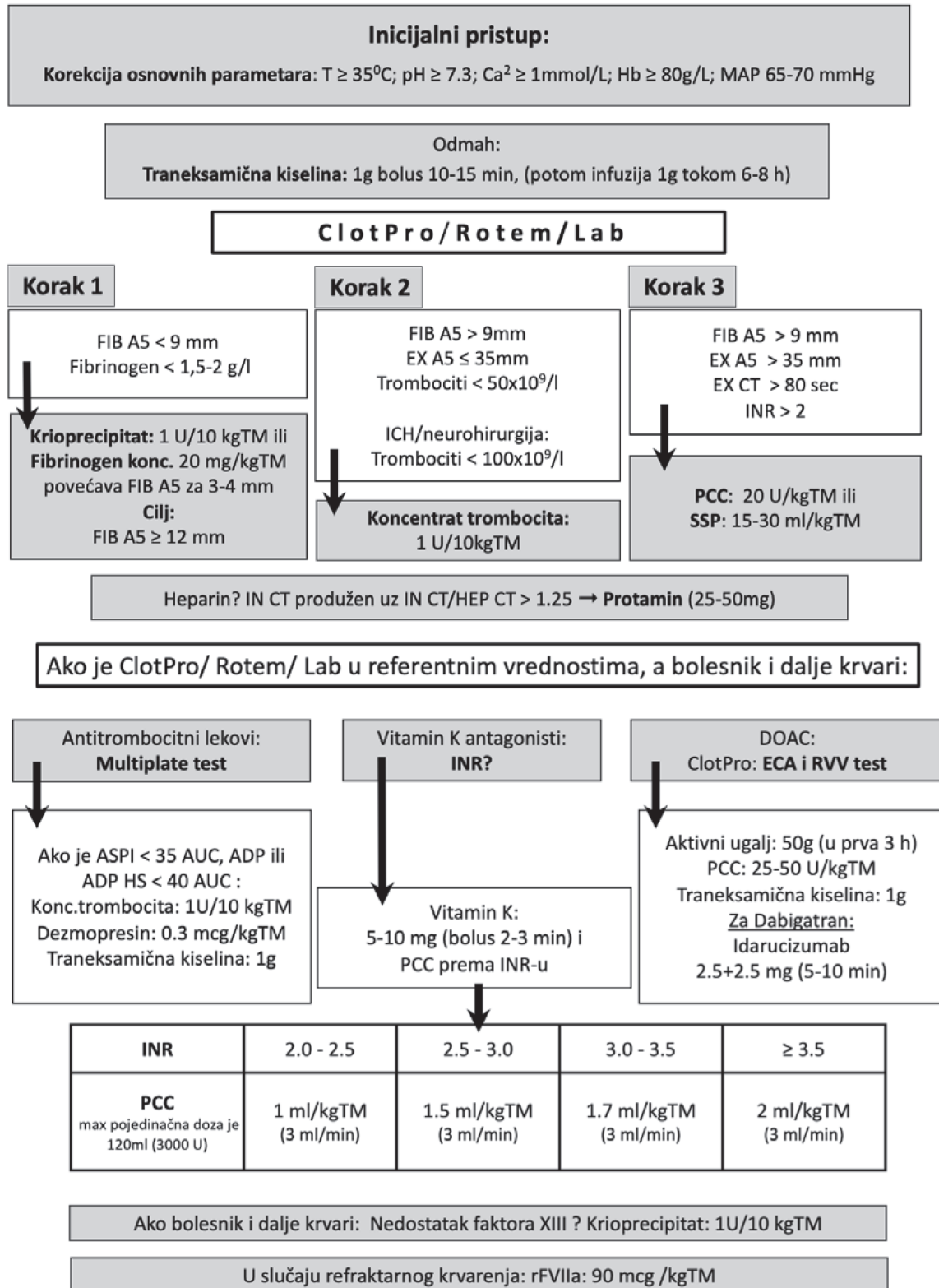
prehospitalne faze do kontrole krvarenja (najmanje svakih 30 minuta, ili u idealnom slučaju, kontinuirano. Temperatura treba da se održava iznad 36 stepeni.

Tabela 2. Intervencijski algoritam za masivno krvarenje

INTERVENCIJSKI ALGORITAM ZA MASIVNO KRVARENJE	
BEZ POC APARATA	POSTOJI POC APARAT
Stabilizovati prateće faktore (profilaksa i terapija): Održati telesnu temperaturu u okvirima normotermije ($\geq 34^{\circ}\text{C}$), pH ≥ 7.2 , jonizovani $\text{Ca}^{2+} > 0.9 \text{ mmol/L}$ (održavati normokalcemiju)	Stabilizovati prateće faktore (profilaksa i terapija): Održati telesnu temperaturu u okvirima normotermije ($\geq 34^{\circ}\text{C}$), pH ≥ 7.2 , jonizovani $\text{Ca}^{2+} > 0.9 \text{ mmol/L}$ (održavati normokalcemij)
Najranije započeti primenu antifibrinolitika (uvek pre fibrinogena), radi prevencije rane hiperfibrinolize Traneksamičnu kiselinu inicijalno 1 g (15 mg/kg TT), ponoviti ako je potrebno.	Najranije započeti primenu antifibrinolitika (uvek pre fibrinogena), radi prevencije rane hiperfibrinolize Traneksamičnu kiselinu inicijalno 1 g (15 mg/kg TT), ponoviti ako je potrebno. U bolesnika u kojih su vrednosti fibrinogena manje od 1,5 – 2,0 g/l ili ako postoje znakovi funkcionalnog deficita fibrinogena izmereni ROTEM/TEG aparatom, indikacija su za nadoknadu fibrinogena . Ako je krvarenje u bolesnika povezano sa sumnjom da je reč o manjku ili slabijoj funkciji fibrinogena , preporučujemo upotrebu koncentrata fibrinogena (4-6 g) ili krioprecipitata (50 mg/kg).
Nadoknada prenosioca kiseonika (nadoknada eritrocita u slučaju masivnog krvarenja, cilj: Hb 7–9 g/dL (4.3–5.5 mmol/L))	Nadoknada prenosioca kiseonika (nadoknada eritrocita u slučaju masivnog krvarenja, cilj: Hb 7–9 g/dL (4.3–5.5 mmol/L))
	Dalja nadoknada se vrši prema rezultatima ROTEMa, testova funkcije trombocita i laboratorijske koagulacije (pogledati sliku 1)
Nadoknada faktora krvarenja (u toku teškog krvarenja). Fibrinogen 30–60 mg/kg TT, sa ciljem : $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ($\geq 2.0 \text{ g/L}$) 4-factor PCC 25 IE/kg TT FXIII 20 IE/kg TT, cilj: $> 60\%$ i/ili SSP $\geq 30 \text{ mL/kg TT}$ ako je potrebno,	
Nadoknada trombocita za primarnu hemostazu. ciljna vrednost koja zahteva transfuziju trombocita: $70\text{--}100 \times 10^9/\text{L}$.	
Ako je potrebno bolus trombina; On se primenjuje u zavisnosti od slučaja, ako druge terapijske opcije ne daju rezultat. Posle razmatranja i korekcije elemenata koji istovremeno imaju uticaja na koagulaciju primenjuje se rFVIIa, inicijalno 90 $\mu\text{g/kg TT}$.	
48 sati nakon zaustavljanja krvarenja, kreće se sa tromboprofilaksom	

Algoritam 1 Algoritam korekcije masivnog krvarenja uz primenu POC aparata (Nešković V, Vasković I. Perioperativna nadoknada krvi i krvnih derivata. Medija centar Odbrana. U pripremi za štampu. ISBN 978-86-335-0892-6)

Algoritam masivnog krvarenja Klinike za anesteziologiju i intenzivnu terapiju VMA



ICH-Intracerebralna hemoragija, PCC-Protrombinski kompleks, SSP-Sveža smrznuta plazma, rFVIIa-rekombinantni aktivirani FVII

Rekombinantni aktivirani faktor koagulacije VII

- **Ne preporučujemo** upotrebu rekombinantnog aktiviranog faktora koagulacije VII (rFVIIa) **kao terapiju prve linije**
- Predlažemo primenu **rFVIIa isključivo** u slučaju perzistentnog krvarenja uprkos svim drugim pokušajima da se kontroliše krvarenje

Koagulopatije kod traumatske povrede mozga

1. Koji su osnovni principi lečenja koagulopatije povezane sa traumatskom povredom mozga?
 - Kod pacijenata sa teškom traumatskom povredom mozga (TPM) ($GCS \leq 8$), preporučujemo da se **održava srednji arterijski pritisak ≥ 80 mmHg**
Koncept permisivne hipotenzije i restriktivne reanimacije je kontraindikovano kod pacijenata sa TPM i povredama kičme. U ovoj kategoriji pacijenata je neophodno obezbediti adekvatan perfuzioni pritisak kao ključan faktor za oksigenaciju tkiva povređenog centralnog nervnog sistema. (1)
 - Preporučujemo da se **hipotonični rastvori kao npr. Ringer laktat izbegavaju** kod pacijenta sa teškom traumom glave
Sekundarna analiza iz studije PROMMTT pokazala je da je primena Ringer laktata povezana sa većim mortalitetom u poredjenju sa normalnim fiziološkim rastvorom (14). Hipertonični rastvori, s druge strane, nisu uticali na preživljavanje ili 6-mesečni neurološki ishod kod pacijenata sa i bez TPM. (15)
 - **Rastvor 5% albumina** se **ne** preporučuje kod bolesnika sa traumatskom povredom mozga
 - Ciljano lečenje koagulopatije, vođeno **VET testovima**, upotrebom koncentrata faktora koagulacije, povezano je sa boljim kliničkim ishodom, te ga je potrebno započeti odmah po prijemu u bolnicu
Multicentrična RCT (iTACTIC) je upoređivala empirijsku transfuzijsku terapiju vođenu ili standardnim koagulacionim testovima (SKT) ili VET (ROTEM/TEG). Nije bilo razlike u primarnom ishodu (preživljavanje posle 24 h: u grupi sa VET 67%, i grupi sa SKT 64%). U unapred određenoj podgrupi od 74 bolesnika sa traumatskom povredom glave (TPM), mortalitet posle 28 dana značajno manji u grupi pacijenata u kojih su primenjeni VET: VET 44%, SKT 74% (9)
 - **Fibrinogen** je nezavisni prognostički faktor ishoda, te je njegovu koncentraciju potrebno održavati iznad 2 g/L upotrebom koncentrata fibrinogena
 - Kod pacijenata sa **izolovanom traumom mozga**, bez značajnog gubitka krvnog volumena, **upotreba SSP** može dovesti do volumnog opterećenja te se empirijska upotreba SSP kod pacijenata sa teškom i zatvorenom traumom glave **ne preporučuje**
 - **Aktivnost faktora XIII manja od 70%** snažan je prediktor razvoja naknadnih postoperativnih intrakranijalnih hematoma
 - **PCC** se preporučuje kod pacijenata sa teškim krvarenjem i **povećanim INR**. Omogućava brzu korekciju INR-a, te smanjuje potrebu za ostalim krvnim derivatima
 - **Koncentrat PCC prvi je izbor** u hitnoj konverziji dejstva **oralne vitamin K zavisne antikoagulantne terapije**
 - **Preporučuje** se primena TxA kod *lakih i srednje* teških traumatskih povreda glave ali **ne preporučuje** se rutinska upotreba **traneksamične kiseline** kod pacijenata sa *teškom izolovanom traumom mozga*
CRASH-3 ($n=12,737$), upoređivala je primenu 1 g TxA u bolusu, a zatim 1 g na 8 h infuzije i.v. TxA u odnosu na placebo. Kod pacijenata lečenih u roku od 3 h od nastanka povreda glave ($n=9202$), rizik od smrti u vezi sa povredom glave bio je 18,5% (TxA grupa) naspram 19,8% (placebo grupa). Pokazalo se da je rano lečenje primenom TxA smanjilo smrtnost u slučaju blage i umerene povrede glave, ali ne i kod teške povrede glave. Odličan odnos cena-efikasnost

primenom TxA pokazan je kod pacijenata sa lakšom i umerenom povredom glave i kod pacijenata kod kojih su obe zenice bile reaktivne. (16)

- Kod traumatske povrede mozga **broj trombocita** je potrebno održavati **iznad $100 \times 10^9/L$** .

Pacijenti sa oštećenjem mozga mogu biti posebno izloženi riziku od ishemije tokom akutne anemije. Iz tog razloga, za ove pacijente se mogu primeniti različiti pragovi transfuzije. U nedavnoj meta-analizi koja je sastavila 4 studije (3 randomizovana kontrolisana ispitivanja i jedna retrospektivna studija) kod pacijenata sa TBI, prag hemoglobina od 70 g/L je bio povezan sa boljim neurološkim ishodom od praga hemoglobina od 100 g/L. (17) Međutim, 55% pacijenata uključenih u meta-analizu bilo je iz retrospektivne studije koja je bila izložena visokom riziku od pristrasnosti, pošto količina primenjenog upakovanog pRBC-a može odražavati težinu pacijenta, a ne niži prag za transfuziju.

Masivno peripartalno krvarenje?

- Masivno postpartalno krvarenje postoji kada je **gubitak krvi u toku ili neposredno nakon vaginalnog porođaja veći od 500 ml**, a kod **carskog reza veći od 1000 ml** ili gubitak bilo koje zapremine krvi porodilje koji dovodi do **hemodinamske nestabilnosti** tj. udruženo je sa znacima hipovolemije. (18)

Masivno postpartalno krvarenje (PPK) prvobitno je definisano kao gubitak krvi veći od 500 ml kod vaginalnih porođaja i 1000 ml kod carskih rezova u prvih 24 sata nakon porođaja. (19) Od 2017. Gođine ova definicija je unapređena i sada obuhvata gubitak krvi ≥ 1000 ml ili bilo koji gubitak krvi koji je praćen simptomima hipovolemije bez obzira na način porođaja. (20) PPK je vodeći uzrok maternalnog mortaliteta i javlja se u 1%–10% svih porođaja. (21)

- **Preporučujemo što raniju identifikaciju uzroka masivnog PPK. Uzroci postpartalnog krvarenja se obeležavaju akronimom „4T“:**

1. *Tonus (atonija maternice),*
2. *Trauma (materice i/ili porođajnog kanala),*
3. *Tkivo (zaostali produkti začeća) i*
4. *Trombin (koagulopatija)*

Atonija materice predstavlja glavni uzrok peripartalnog krvarenja (oko 70%). (21) Laceracije porođajnog kanala ili ruptura materice čine oko 20% uzroka akušerskog krvarenja, a rizik za nastanak krvarenja od zadržanog tkiva posteljice iznosi oko 10%. Deficit faktora koagulacije predstavlja najređi uzrok peripartalnih krvarenja (<1%). (21) Najčešći uzroci akušerskog krvarenja -„4T“ su predstavljeni u tabeli (23), *Tabela 3*.

Tabela 3. Najčešći uzroci akušerskog krvarenja -„4T“

Tonus (materice)	Distenzijauterusa (multiple gestacije, polihidramnion, makrozomija) Veomakratakiliproduženiporođajuzdužuprimenuoksitocina Uterus miomatosus, horioamnionitis
Tkivo (posteljica)	Zaostalotkivoposteljicenakonporođaja Uraslaposteljicatokomtrudnoće (placenta adhaerens, placenta accreta/increta/percreta)
Trauma	Lezijavulvei/ilivaginetokomdrugogporođajnogdoba Epiziotomija/Suturaperineuma Rupturauterusa Inverzijauterusa
Trombin (koagulopatija)	Gestaciona: DIK (preeklampsija, HELLP syndrome, intrauterinasmrtploda (FMU), ablacijaplacente, embolijaamnionskomtečnošću) Peripartalana: gubitakzbogkrvarenja, potrošnja, dilucijaPreegzistirajuća: Fon Vilebrandova bolest (VWD), disfunkcija trombocita, koagulopatije

- Predlažemo da pacijentkinje sa poznatim poremećajem adherencije posteljice budu lečene od strane **multidisciplinarnih timova koji uključuju i anesteziologa.** (18)
- Preporučujemo upotrebu **indeksa šoka (SI) za dijagnozu I lečenje PPH**, pri čemu vrednost **SI > 0,9** ukazuje na **hemodinamsku nestabilnost** I potrebu za hitnom intervencijom
Indeks šoka (SI) dobijamo kada srčanu frekvencu podelimo sistolnim pritiskom. Pouzdan je pokazatelj hipovolemije i hemodinamske nestabilnosti kod trudnica.(21) Kod trudnica su normalne vrednosti SI 0,7-0,9, za razliku od opšte populacije u kojoj je opseg normalnih vrednosti od 0,5-0,7.(24) Vrednosti SI > 0,9 su povezane sa većim mortalitetom porodilje, dok SI >1 značajno povećava verovatnoću transfuzije. (20)
- Kao meru prevencije PPH, preporučujemo primenu **najniže doze oksitocina**, kojom se postiže adekvatan tonus uterusa uz minimalne neželjene efekte **IV / IM i kod vaginalnog porođaja i kod carskog reza**
Oksitocin je lek prvog izbora za profilaksu masivnog PPK kod svih porođaja. Međutim, preporučene doze oksitocina variraju od 3-5 IJ do 10 IJ IV/IM. (23, 25, 26)Ukoliko oksitocin nije dostupan, mogu se dati i ergot-alkaloidii sintetski prostaglandini, prema lokalnom protokolu(21)
- **Kod prepoznatog ili suspektog masivnog PPK preporučujemo istovremenu primenu sledećih inicijalnih terapijskih mera:**
 1. Uspostavljanje dva IV puta velikog lumena (2 x 14-16G),
 2. Suplementarni kiseonik (15 l/min),
 3. Kontinuirani monitoring vitalnih parametara (stanje svesti, EKG, TA, RR, SpO2, razmotriti kontinuirano invazivno merenje)
 4. Venepuncija zbog laboratorijskih analiza (KKS, PT, aPTT, INR, fibrinogen i trebovati 4 jedinice eritrocita,)
 5. Nadokna volumena kristaloidima (1 -2 litra),
 6. Preuzeti mere prevencije hipotermije
 7. Evaluaciju uzroka masivnog PPK.
- **Preporučujemo** davanje **bolusa oksitocina** u dozi od 5-10 IJ IV praćenog infuzijom 10 IJ/h kao uterotonika prvog reda u zbrinjavanju masivnog PPK.
Oksitocin je lek prvog izbora u zbrinjavanju masivnog PPK. Međutim, preporučene doze variraju među vodičima a zavise i od lokalne prakse. Većina vodiča preporučuje inicijalni bolus od 5 do 10 IJ IV i obično se nastavlja infuzijom 20-40 IJ u 500 ml fiziološkog rastvora koja ide brzinom 60-125 ml/h, ili prema lokalnom protokolu.Ukoliko nije uspostavljen zadovoljavajući tonus uterusa, preporučuje se davanje 0,2mg metilergometrina IM koji se može ponoviti nakon 20 minuta a potom na svaka 4 sata do maksimalno 5 doza. (21, 26)
- **Preporučujemo** davanje **traneksamične kiseline u inicijalnoj dozi** od 1g (15mg/kg TT) kao meru lečenja masivnog PPK bez odlaganja u prva 3 sata od sumnje na akušersko krvarenje.
Traneksamična kiselina (TxA) se preporučuje u inicijalnom bolusu od 1 g (15 mg/kgTT), razblaženo u 100ml Na Cl 0,9%, infuzija u trajanju 10 minuta ukoliko je dijagnoza PPK postavljena u prva 3 sata od porođaja.(27) Ukoliko je potrebno, ista doza se može ponoviti posle 30 minuta, ukoliko krvarenje nije zaustavljeno, ili bilo kada u okviru prvih 24 h ukoliko krvarenje ponovo počne. (21, 25, 26) Preporučujemo razmatranje davanja TxA pre visokorizičnog carskog reza i vaginalnih porođaja ili u slučajevima antepartalnog krvarenja.(18)
- Preporučujemo incijalnu nadoknadu cirkulatornog volumena **zagrejanim rastvorom kristaloida do zapremine od 2 l.**
- **Ne preporučuje se upotreba koloidnog rastvora hidroksietil-skroba** (28)

- Preporučujemo korekciju parametara koagulacionog statusa kod PPK na osnovu **viskoelastičnih testova**, ukoliko su obezbeđeni uslovi da budu point-of-care metoda (18)
Viskoelastični testovi mogu identifikovati koagulopatiju, uključujući hipofibrinogenemiju i smanjen broj trombocita. Terapija treba da bude ciljno orijentisana, što smanjuje potrebu za krvnim produktima. Ne preporučuje se preventivna upotreba fibrinogena, sem kod PK sa dokazanom hipofibrinogenemijom. Ukoliko je nivo fibrinogena iznad 2g/l ili je FIBTEM A5>12 mm, primena fibrinogena nije indikovana.
- Ukoliko su **znaci hipovolemije** prisutni i nakon nadoknade kristaloidima, preporučujemo davanje derivata krvi do postizanja sledećih terapijskih ciljeva:
 1. Hemoglobin 70-90 g/l. Preporučuje se korišćenje cell-savera. (18)
 2. Fibrinogen 2 g/l. Lek prvog izbora je koncentrat fibrinogena. Ukoliko isti nije dostupan, dati krioprecipitat. (1)
 3. Trombociti 50-100 x 10⁹/l. (1)

Ukoliko kod pacijentkinje i **dalje postoje znaci hemoragijskog šoka, ili nije uspostavljena hirurška hemostaza**, preporučujemo iniciranje protokola masivne transfuzije i pre pristizanja testova koagulacije.

Videti protokol za Masivnu transfuziju. Predlažemo razmatranje primene rekombinantnog faktora VIIa kod životno ugrožavajućeg PPK, koje se ne može zaustaviti konvencionalnim, hirurškim ili interventnim radiološkim metodama i/ili kada sveobuhvatna terapija koagulacije ne uspe. (19)

Krvarenje kod bolesnika sa bolestima jetre

- Kod bolesnika sa cirozom jetre i poremećenim laboratorijskim testovima koagulacije (INR, APTT, trombocitima, fibrinogenom), **ne preporučuje se korekcija ovih testova** krvnim produktima ili koncentratima faktora **u cilju prevencije spontanog krvarenja**. (29)
- Kod pacijenata sa **cirozom jetre**, upotreba **tradicionalnih testova hemostaze ili viskoelastičnih testova se ne mogu koristiti za predviđanje** proceduralnog rizika od krvarenja, iako se mogu koristiti za **procenu težine bolesti ili hemostatskog statusa** i da obezbedi početne podatke za terapiju eventualnog postproceduralnog krvarenja.
- Kod pacijenata sa cirozom koji su podvrgnuti **invazivnim procedurama**, korekcija produženog INR-a sa SSP se ne preporučuje
- Kod pacijenata sa cirozom koji su podvrgnuti invazivnim procedurama, **infuzija koncentrata trombocita ili upotreba agonista trombopoetina (TPO-ODGOVOR)** ne preporučuje se kada je broj trombocita veći od $50 \times 10^9/L$ ili kada se krvarenje može lečiti lokalnom hemostazom.
- Kod pacijenata koji su podvrgnuti visokorizičnim procedurama kod kojih lokalna hemostaza nije moguća i broj trombocita je veoma niska ($<20 \times 10^9/L$) infuzija koncentrata trombocita ili TPO-ODGOVOR agoniste treba razmotriti od slučaja do slučaja. (29)
- **Rutinska primena traneksamične kiseline u hirurgiji jetre se ne preporučuje**
- Bolesnici podvrgnuti resekciji jetre pokazuju normalnu funkcionalnu koagulaciju prikazanu kroz rezultate VET-a, nasuprot povećanim vrednostima INR a.
- **Povećani INR značajno prenaplašava hipokoagulabilnost kod resekcija jetre**. PT-INR i aPTT nisu pouzdani parametri za odluku za primenu transfuzije SSP ili za započinjanje ili za odlaganje tromboembolijske profilakse posle parcijalne hepatektomije

Krvarenje iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta

- **Ne preporučuje se rutinska sistemska primena TxA kod krvarenja iz gornjih partija GIT**. Dosadašnji dokazi ne ukazuju da TxA smanjuje rizik od smrti usled gastrointestinalnog krvarenja, ali je bila povezana s povećanim rizikom od venskih tromboembolijskih događaja

I konvulzija, dok je rizik od fatalnih ili nefatalnih tromboembolijskih događaja i arterijskih tromboembolijskih događaja (infarkt miokarda ili moždani udar) bio sličan kao kod pacijenata koji nisu dobijali TXA. (30)

- Preporučuje se davanje **250 mg eritromicina** pre pokušaja endoskopske hemostaze
U randomizovanim kontrolisanim studijama, najčešće korišćena doza eritromicina je 250mg u intravenskoj infuziji tokom tokom 5–30 minuta nakon čega je sledila endoskopija 20–90 minuta kasnije.(31)
- Preporučujemo primenu **visokih doza inhibitora protonske pumpe (PPI)** kontinuirano ili Intermitentno tokom 3 dana nakon uspešne endoskopske hemostaze krvarećeg ulkusa.
Terapija visokim dozama inhibitora protonske pumpe (IPP), definisana kao ≥ 80 mg dnevno tokom ≥ 3 dana, koja se daje kontinuirano ili intermitentno nakon endoskopske hemostatske terapije, smanjuje rizik od ponovnog krvarenja i mortaliteta. Kontinuirana terapija treba da uključuje bolus od 80 mg, nakon čega sledi infuzija od 8 mg/h narednih 72h (preporučujemo primenu na infuzionu pumpu (40mg/40ml) jer stabilnost rastvorenog PPI je 8h). S druge strane, optimalno doziranje kod intermitentne oralne ili intravenske terapije nije precizno utvrđeno, iako se preporučuje bolus od 80 mg, nakon čega sledi 40 mg 2–4 puta dnevno. Nije postignut konsenzus za primenu IPP pre endoskopske hemostaze.(32)
- Preporučuje se primena **somatostatina ili terlipresina** kod krvarenja na koja se sumnja da su izazvana variksima jednjaka tokom 2 do 5 dana. (32)

Ortopedske hirurške intervencije

- Preporučujemo **profilaktičku sistemsku i/ili topikalnu upotrebu TxA** kod pacijenata na operaciji totalne proteze kuka ili kolena, ili koji se podvrgavaju spinalnoj hirurgiji
Trenutno dostupni dokazi ne favorizuju ni jedan dozni režim niti način aplikacije TxA. (1) TxA ne povećava rizik od venske tromboembolije. (2) Kod pacijenata u velikom riziku za razvoj VTE, TXA se može primeniti I topikalno u dozi od 2g po zatvaranju rane. (33)
- Kod **operacija preloma kuka**, preporučuje se perioperativno **restriktivna strategija transfuzije eritrocita sa pragom za transfuziju Hgb < 80 g/l**.
Na osnovu dostupnih podataka, nije pronađena razlika u mortalitetu i funkcionalnom oporavku nakon 60 dana posle operacije između pacijenata koji su primali transfuziju prema liberalnom pragu (100 g/l Hb) i onih koji su primali transfuziju prema restriktivnom pragu (80 g/l Hb).(34)
- Preporučuje se rutinska primena **uređaja za spasavanje krvi (cell salvage)**(18)

Reference

1. Rossaint ODGOVOR, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, Duranteau J, Filipescu D, Grottker O, Grønlykke L, Harrois A, Hunt BJ, Kaserer A, Komadina ODGOVOR, Madsen MH, Maegele M, Mora L, Riddez L, Romero CS, Samama CM, Vincent JL, Wiberg S, Spahn DR. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. Crit Care. 2023 Mar 1;27(1):80. doi: 10.1186/s13054-023-04327-7. PMID: 36859355; PMCID: PMC9977110.
2. Stanworth SJ, Dowling K, Curry N, Doughty H, Hunt BJ, Fraser L, Narayan S, Smith J, Sullivan I, Green L; Transfusion Task Force of the British Society for Haematology. Haematological management of major haemorrhage: a British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2022 Aug;198(4):654-667.
3. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista ODGOVOR, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376(9734):23–32.).

4. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina ODGOVOR, Maegele M, Nar-di G, Riddez L, Samama CM. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma. *Critical care*. 2019 Dec;23(1):98.
5. Miles MVP, Hicks RC, Parmer H, Brown C, Edwards A, Stewart K, Gao L, Maxwell ODGOVOR. Trauma-tic brain injury patients with platelet inhibition receiving platelet transfusion demonstrate decreased need for neu-rosurgical intervention and decreased mortality. *J Trauma Acute Care Surg*. 2022;92(4):701–7. 17
6. Furay E, Daley M, Teixeira PG, Coopwood TB, Aydelotte JD, Malesa N, Tellinghuisen C, Ali S, Brown LH, Brown CVR. Goal-directed platelet transfusions correct platelet dysfunction and may improve survival in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(5):881–7.
7. Eastman DK, Spilman SK, Tang K, Sidwell RA, Pelaez CA. Platelet reactivity testing for aspirin patients who sustain traumatic intracranial haemorrhage. *J Surg Res*. 2021;263:186–92. 19
8. Thorson CM, VanHaren RM, Ryan ML, Pereira ODGOVOR, Olloqui J, Guarch GA, Barrera JM, Busko AM, Livingstone AS, Proctor KG. Admission haematocrit and transfusion requirements after trauma. *J Am Coll Surg*. 2013;216(1):65–73.
9. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, Juffermans NP, Curry N, Mae-gele M, Brooks A, Rourke C, Gille-spie S, Murphy J, et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemor-rhage (ITACTIC): a randomised, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):49–59.
10. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, del Junco DJ, Brasel KJ, Bulger EM, Callcut RA, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomised clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471–82.
11. Meneses E, Boneva D, McKenney M, Elkbuli A. Massive transfusion pro-tocol in adult trauma population. *Am J Emerg Med*. 2020;38(12):2661–6.
12. Safiejko K, Smereka J, Filipiak KJ, Szarpak A, Dabrowski M, Ladny JR, Jaguszewski MJ, Szarpak L. Effecti-veness and safety of hypotension fluid resuscitation in traumatic haemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiol J*. 2020. Preprint. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32648249>
13. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, Trivella M, Roubinian N, Fergus-son DA, Triulzi D, Dorée C, Hébert PC. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12(12):CD002042. 21).
14. Rowell SE, Fair KA, Barbosa RR, Watters JM, Bulger EM, Holcomb JB, Cohen MJ, Rahbar MH, Fox EE, Sc-hreiber MA. The impact of pre-hospital administration of lactated Ringer's solution versus normal saline in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2016;33(11):1054–9. 167
15. Roquilly A, Moyer JD, Huet O, Lasocki S, Cohen B, Dahyot-Fizelier C, Cha-lard K, Seguin P, Jeantrelle C, Vermeersch V, et al. Effect of continuous infusion of hypertonic saline vs standard care on 6-month ne-urological outcomes in patients with traumatic brain injury: the COBI randomised clinical trial. *JAMA*. 2021;325(20):2056–66
16. Roberts I, Shakur-Still H, Aeron-Thomas A, Beaumont D, Belli A, Brenner A, Cargill M, Chaudhri ODGO-VOR, Douglas N, Frimley L, et al. Tranexamic acid to reduce head injury death in people with traumatic bra-in injury: the CRASH-3 international RCT. *Health Technol Assess*. 2021;25(26):1–76.).
17. Florez-Perdomo WA, García-Ballesteras E, Martinez-Perez ODGOVOR, Agrawal A, Deora H, Joaquim AF, Quiñones-Ossa GA, Moscote-Salazar LR. Haemo-globin levels as a transfusion criterion in moderate to se-vere traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg* 2021:1–7. <https://doi.org/10.1080/02688697.2021.1940850>.
18. Kietaibl S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, De Robertis E, Faraoni D, Filipe-scu DC, Fries D, Godier A, Haas T, Jacob M, Lancé MD, Llau JV, Meier J, Molnar Z, Mora L, Rahe-Meyer N, Samama CM, Scarlatescu E, Schlimp C, Wikkelsø AJ, Zacharowski K. Management of severe peri-operati-ve bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol*. 2023 Apr 1;40(4):226–304. doi: 10.1097/EJA.0000000000001803. PMID: 36855941.
19. Borovac-Pinheiro A, Pacagnella RC, Cecatti JG, Miller S, El Ayadi AM, Souza JP, et al. Postpartum hemorr-hage: new insights for definition and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(2):162–8.
20. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):e168–e86.

21. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;157 Suppl 1(Suppl 1):3-50.
22. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(1):147-56.
23. Lier H, Annecke T, Girard T, Pfanner G, Korte W, Tiebel O, et al. Peripartum Haemorrhage: Haemostatic Aspects of the Updated Peripartum Haemorrhage Guideline of the German-Speaking Countries. *Transfus Med Hemother.* 2023;50(6):547-58.
24. Pacagnella RC, Souza JP, Durocher J, Perel P, Blum J, Winikoff B, et al. A systematic review of the relationship between blood loss and clinical signs. *PloS one.* 2013;8(3):e57594.
25. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO recommendations: Uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization
26. NICE Evidence Reviews Collection. Evidence reviews for pharmacological management of postpartum haemorrhage: Intrapartum care: Evidence review O. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
27. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10084):2105-16.
28. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *Bjog.* 2017;124(5):e106-e49.
29. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2022 vol. 76 j 1151–1184
30. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10241):1927-36.
31. Rahman ODGOVOR, Nguyen DL, Sohail U, Almashhrawi AA, Ashraf I, Puli SR, et al. Pre-endoscopic erythromycin administration in upper gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis and systematic review. *Ann Gastroenterol.* 2016;29(3):312-7.
32. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2021;116(5):899-917.
33. Shin YS, Yoon JR, Lee HN, Park SH, Lee DH. Intravenous versus topical tranexamic acid administration in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(11):3585-95.
34. Brunskill SJ, Millette SL, Shokoohi A, Pulford EC, Doree C, Murphy MF, et al. Red blood cell transfusion for people undergoing hip fracture surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(4):Cd009699.

KRVARENJE I HEMOSTAZA U KARDIOHIRURGIJI

Radna grupa: Dejan Marković, Selena Nešić

Značajno intraoperativno i postoperativno krvarenje nastaje kod oko 15% kardiohirurških bolesnika i predstavlja nezavisan faktor rizika za povećanje postoperativnog morbiditeta (moždani udar, akutna bubrežna insuficijencija, infekcija, produžena mehanička ventilacija ...) i mortaliteta.(1) Povećano perioperativno krvarenje je udruženo i sa većom incidencom reintervencija i transfuzijom komponenata krvi što dodatno negativno utiče na ishod lečenja bolesnika. Kako bi se perioperativno krvarenje kod kardiohirurških bolesnika smanjilo na najmanju moguću meru potrebna je adekvatna preoperativna priprema bolesnika, intraoperativni menadžment koagulacije, precizna hirurška tehnika i adekvatna postoperativna dijagnostika i korekcija eventualnih koagulacionih poremećaja.

U tabeli broj 1 navedeni su faktori rizika povezani sa pacijentom i povezani sa hirurškom procedurom za povećano perioperativno krvarenje, na neke od njih može da se utiče dok na druge nije moguće uticati. (2)

Tabela 1. Faktori rizika za povećano perioperativno krvavljenje u kardiohirurgiji

Faktori povezani sa bolesnikom		Faktori povezani sa procedurom
modifikabilni	nemodifikabilni	
Preoperativna antiokoagulantna, antitrombocitna terapija Preoperativna anemija Broj trombocita, nivo fibrinogena Malnutricija Body mass index Diabetes Mellitus, Hipertenzija	Godine Pol Etnička pripadnost, rasa Koagulopatije (genetski faktori) Krhkost Srčana funkcija pre operacije	Vrsta i kompleksnost procedure Urgentnost procedure Dužina trajanja CPB-a Reverzija heparina Hirurška veština Menadžment temperature

1.0 Preoperativni period

Preoperativna procena rizika od krvarenja započinje fizikalnim pregledom bolesnika i pregledom medicinske dokumentacije. Istorija prethodnih epizoda krvarenja, sklonost ka krvarenju, aktuelna terapija lekovima koji utiču na hemostazu i laboratorijske analize predstavljaju kockice u preoperativnom mozaiku neophodne za stvaranje slike o potencijalnom riziku za povećano krvarenje. Što se tiče klasičnih testova hemostaze, pokazano je da preoperativne vrednosti vremena krvarenja (PT) i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) nisu u korelaciji sa obimom krvarenja niti sa potrebama za transfuzijom. Od svih klasičnih testova hemostaze jedino je pokazano da preoperativna niska vrednost fibrinogena ima pozitivnu prediktivnu vrednost (krvarenje je značajno veće), dok normalne ili povišene vrednosti fibrinogena sa druge strane ne štite pacijenta od krvarenja, čak povišene vrednosti fibrinogena mogu biti udružene sa povećanim krvarenjem. (3) Snižen broj trombocita preoperativno takođe predstavlja rizik za povećano perioperativno krvarenje. Preoperativni test funkcije trombocita (Multiplate) se pokazao korisnim u predikciji krvarenja kod bolesnika koji su na dvojnjoj antitrombocitnoj terapiji ili su pre kratkog vremena prekinuli terapiju inhibitorima P2Y12. Ovaj test može da posluži i za planiranje tajminga elektivne kardiohirurške intervencije kod bolesnika koji su do skora bili na terapiji P2Y12 inhibitorima, ali i da pokaže eventualne „non-respondere“ na neki od ovih lekova. U preoperativnoj proceni krvarenja kardiohirurških bolesnika mogu da se koriste i različiti

skorovi. Neki od njih su „*Will bleed*“ skor dizajniran da otkrije bolesnike sa povećanim rizikom od krvarenja, a sa druge strane „*Should not bleed*“ skor je dizajniran da prepozna bolesnike sa malim rizikom za perioperativno krvarenje. (4,5)

Odgovore na pitanja o preoperativnom, intraoperativnom i postoperativnom pristupu hemostazi kod kardiohirurškog bolesnika daje vodič evropskog udruženja za kardioanesteziju i intenzivno lečenje (EACTAIC) iz 2024. godine: (3)

1. Kako preoperativno proceniti rizik od krvarenja?
2. Da li je potrebno preoperativno rutinski raditi testove funkcije trombocita i viskoelastične testove u proceni rizika od krvarenja?

Odgovor 1: Istorija krvarenja, preoperativna terapija i fizikalni pregled se preporučuju za identifikaciju bolesnika sa povećanim rizikom od krvarenja.

Skorove rizika trebalo bi razmotriti za inicijalni skrining i identifikaciju bolesnika sa povećanim rizikom od krvarenja.

Preoperativni nivo fibrinogena trebalo bi razmotriti za stratifikaciju rizika od krvarenja.

Odgovor 2: Test funkcije trombocita razmotriti kao vodič za odluku o tajmingu operacije kod bolesnika koji su do skora bili na terapiji P2Y12 inhibitora.

Rutinska upotreba viskoelastičnih testova ili testova funkcije trombocita se ne preporučuju u predikciji krvarenja.

Preoperativni pristup kod kardiohirurških bolesnika sa anemijom, kod bolesnika na oralnoj antikoagulantnoj terapiji i kod bolesnika na terapiji direktnim oralnim antikoagulantnim lekovima bitno se ne razlikuje od pristupa kod drugih bolesnika što je obrađeno u prethodnim poglavljima.

Preoperativna dvojna antitrombocitna terapija kod kardiohirurških bolesnika je česta i zahteva nešto detaljnije razmatranje kao i uticaj broja i funkcije trombocita na perioperativno krvarenje kardiohirurških bolesnika. U preoperativnom pristupu hemostaze potrebno je dati odgovor na sledeća pitanja:

3. Da li derivate acetil-salicilne kiseline (ASA) treba prekidati pre kardiohirurške operacije?
4. Kada P2Y12 inhibitore treba prekinuti pre kardiohirurške operacije?
5. Šta ako je bolesnik na P2Y12 lekovima, a zahteva neodložnu kardiohiruršku intervenciju?
6. Da li kod bolesnika sa trombocitopenijom treba preoperativno nadoknađivati trombocite?
7. Da li preoperativno treba uzimati autolognu donaciju krvi kod kardiohirurških bolesnika?

Iz vodiča izdvajamo odgovore na ova pitanja:

Odgovor 3: Kod bolesnika koji uzimaju ASA preoperativno, preporučuje se da terapiju ASA treba nastaviti bez prekida perioperativno kako bi se smanjila incidenca ishemijskih srčanih događaja.

Kod bolesnika kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja, kao i kod bolesnika koji odbijaju da prime transfuziju komponenata krvi trebalo bi razmotriti ukidanje ASA 4 dana pre operacije.

Nakon operacije ASA preporučuje se ponovno uvođenje u terapiju u toku 24h od završetka operacije.

Odgovor 4: Kod bolesnika za elektivnu operaciju koji su preoperativno bili na dvojnjoj antiagregacionoj terapiji, potrebno je preoperativno prekinuti ticagrelor najmanje 3 dana, clopidogrel najmanje 5 dana i prasugrel najmanje 7 dana.

Test funkcije trombocita treba razmotriti kod bolesnika koji su dobijali P2Y12 inhibitore u prethodnih 7 dana kao vodič za određivanje optimalnog tajminga za operaciju.

Premošćavanje perioda od ukidanja P2Y12 inhibitora malim dozama *Cangrelora* se preporučuje kod bolesnika koji su pod povišenim rizikom za nastanak ishemije miokarda.

Kod bolesnika sa skorašnjim akutnim koronarnim sindromom (ACS) ili perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) ukoliko ne postoji visok rizik za krvarenje razmotriti što ranije uključivanje P2Y12 inhibitora u terapiju nakon operacije kako bi se smanjio rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Odgovor 5: Ukoliko je bolesnik bio na terapiji *Ticagrelorom* a zahteva neodložnu kardiohiruršku operaciju upotreba hemoadsorbera na mašini za vantelesni krvotok može biti opcija za uklanjanje ovog leka, mada još uvek nema definitivnih preporuka i upotreba hemoadsorbera u ove svrhe još uvek je u fazi istraživanja. (6,7,8)

Odgovor 6: Preoperativna transfuzija trombocita kod bolesnika sa trombocitopenijom se ne preporučuje rutinski bez obzira na broj trombocita.

Za nekardiohirurške procedure zadovoljavajući broj trombocita je oko 100 000, dok kod kardiohirurških procedura čak i blaga trombocitopenija (Plt 100-150 000) nosi veći rizik od krvarenja, dok umerena (Plt <100 000) ili teška trombocitopenija (Plt <50 000) nose značajno viši rizik od krvarenja. Kod bolesnika sa trombocitopenijom i planiranom elektivnom kardiohirurškom procedurom preporučuje se konsultacija hematologa i terapija za povećanje broja trombocita, dok kod neodložnih kardiohirurških operacija može se pokušati transfuzijama trombocita nakon kardiopulmonalnog bajpasa.

Odgovor 7: Preoperativnu autolognu donaciju krvi treba razmotriti kod bolesnika koji imaju hemoglobin najmanje 110 g/l kako bi se smanjila količina transfundovane alogene krvi. II B

Ukoliko ne postoje kontraindikacije (teška aortna stenoza, stenoza glavnog stabla leve koronarne arterije, skorašnji ACS u prethodne 4 nedelje, hemoglobin <110 g/l), a postoji rizik od 10% za primenu alogene krvi, treba razmotriti preoperativnu autolognu donaciju krvi nekoliko nedelja, dana ili sati pre operacije. (9)

2.0 Intraoperativni period

Intraoperativno očuvanje hemostaze kardiohirurških bolesnika je kompleksno i zahteva multidisciplinarni pristup hirurga, anesteziologa i perfuzera. Ovaj pristup uključuje adekvatnu hiruršku tehniku i marljivu hemostazu, uz minimalnu hemodiluciju, održavanje normotermije, acidobazne ravnoteže, obezbeđenje adekvatne antikoagulacije i monitoring hemostaze za sve vreme procedure. Pored brige o hemostazi intraoperativno je potrebno najpre obezbediti sprečavanje nastanka koaguluma za vreme hirurške procedure (bez obzira na to da li se operacija izvodi tehnikom uz pomoć kardiopulmonalnog bajpasa ili tehnikom na kucajućem srcu) administracijom heparina, a na kraju operacije je potrebno ovaj efekat neutralisati protaminom. Dodavanje prokoagulantnih lekova: antifibrinolitici, fibrinogen, sveže smrznuta plazma, protrombinski koncentrat kompleks (PCC), krioprecipitat, dezmopresin, faktor XIII (FXIII) i rekombinantni aktivirani faktor VII koagulacije (rFVIIa) po završetku operacije dodatno komplikuje menadžment hemostaze kod ovih bolesnika.

Zbog svega navedenog u pogleda intraoperativnog menadžmenta antikoagulacije i hemostaze nameću se sledeća pitanja:

1. Da li neka od hirurških tehnika može da smanji rizik od krvarenja?
2. Da li hirurg treba rutinski da koristi hirurška adhezivna sredstva za smanjenje krvarenja?
3. Da li postoje neke mere vezane za kardiopulmonalni bajpas koje mogu smanjiti perioperativno krvarenje?
4. Kako obezbediti intraoperativnu antikoagulaciju?
5. Kako izvršiti reverziju antikoagulacije na kraju operacije?

6. Da li intraoperativno treba ordinirati neke specifične lekove sa prokoagulantnom aktivnošću kako bi se smanjilo krvarenje?
7. Kakva je strategija primene komponenata krvi perioperativno?

Odgovor 1: Hirurške tehnike na kucajućem srcu za operacije na koronarnim arterijama treba razmotriti kod određenih bolesnika kao strategiju za smanjenje perioperativne transfuzije. Minimalno invazivne kardiohirurške procedure trebalo bi razmotriti kako bi se smanjilo krvarenje i potreba za transfuzijama.

Odgovor 2: Rutinska upotreba hirurških topikalnih adhezivnih sredstava se ne preporučuje za smanjenje krvarenja i smanjenje primene transfuzija. Topikalna primena hirurških adhezivnih sredstava se preporučuje ukoliko hirurška i sistemska optimizacija hemostaze nisu zadovoljavajuće, a problem krvarenja je više lokalni nego sistemski.

Odgovor 3: Preporučuje se upotreba obloženih sistema za kardiopulmonalni bajpas (CPB), smanjenje adhezivne površine kao i izbegavanje direktne reinfuzije krvi. Minimalno invazivni sistem za ekstrakorporalnu cirkulaciju (MiECC- priming u ovom sistemu je oko 600ml u odnosu na standardni gde je 1200-1500 ml) trebalo bi razmotriti umesto standardnih kako bi se smanjio rizik od krvarenja. Upotrebu „cell savera“ treba razmotriti kako bi se smanjila transfuzija alogene krvi. Modifikovanu ultrafiltraciju treba razmotriti kao deo strategije konzervacije krvi. Preporučuje se autologni „priming“ bilo retrogradni ili anterogradni kao deo strategije konzervacije krvi. Trebalo bi razmotriti održavanje normotermije i acidobaznog statusa u normalnom opsegu za vreme operacije u cilju smanjenja krvarenja i potrebe za transfuzijom. U slučaju potrebe za intraoperativom hipotermijom, preporučuje se blaga hipotermija (telesna temperatura do 28°C) u odnosu na niže vrednosti kako bi se smanjio rizik od krvarenja. Preporučuje se smanjenje hemodilucije kao deo strategije čuvanja krvi i smanjenja krvarenja i primene transfuzija. Dodavanje koloidnih rastvora u „priming“ sistema za CPB se ne preporučuje u cilju smanjenja krvarenja. Trebalo bi razmotriti akutnu normovolemijsku hemodiluciju (ANH) u cilju smanjenja rizika od krvarenja i upotrebe transfuzija.

Odgovor 4: Preporučuje se ili upotreba aktiviranog vremena koagulacije (ACT) ili merenje nivoa heparina kao vodič za adekvatnu intraperativnu antikoagulaciju. Preporučuje se intraoperativna nadoknada antitrombina (AT III) kod bolesnika sa smanjenim nivo-om AT III kako bi se povećala senzitivnost na heparin. Ne preporučuje se rutinska suplementacija AT III nakon CPB-a u cilju smanjenja postoperativnog krvarenja. Kod bolesnika sa heparinom indukovanom trombocitopenijom (HIT) kod kojih operacija ne može biti odložena trebalo bi razmotriti upotrebu *Bivalirudina* kao zamenu za heparin pre nego primenu *Argatorbana* za vreme CPB-a.

Odgovor 5: Preporučuje se primena *Protamina* za neutralizaciju heparina u odnosu P/H<1,0 (<10 mg protamina za neutralizaciju 1000 i.j. heparina) kako bi se izbeglo predoziranje protaminom i smanjio rizik od krvarenja.

Odgovor 6: Preporučuje se intraoperativna primena antifibrinolitika (tranexamična ili epsilon-amino-kapronska kiselina) kako bi se smanjilo krvarenje, potreba za transfuzijama i potreba za reoperacijom usled krvarenja.

Ne preporučuje se profilaktička primena sveže smrznute plazme (SSP) za smanjenje krvarenja.

Za brzu reverziju oralne antikoagulantne terapije (vitamin K antagonista) treba razmotriti primenu PCC pre nego primenu SSP.

Kod bolesnika koji krvari, a prisutan je deficit faktora koagulacije trebalo bi razmotriti primenu PCC pre nego SSP.

Ne preporučuje se profilaktička primena fibrinogena u cilju smanjenja krvarenja.

Kod bolesnika koji krvari, a ima snižen nivo fibrinogena (nivo fibrinogena $< 1,5$ g/l) trebalo bi razmotriti suplementaciju fibrinogena.

Ne preporučuje se profilaktička primena Dezmpresina (DDAVP) u cilju smanjenja krvarenja.

Treba razmotriti primenu DDAVP kod bolesnika koji krvari i ima disfunkciju trombocita kako bi se smanjilo krvarenje.

Kod bolesnika koji krvare a imaju nivo FXIII $< 70\%$ nakon CPB-a trebalo bi razmotriti dodavanje FXIII u cilju smanjenja krvarenja.

Ne preporučuje se profilaktička primena rFVIIa u prevenciji krvarenja.

Kod bolesnika sa refraktarnim, nehirurškim krvarenjem trebalo bi razmotriti „off label“ primenu rFVIIa u cilju smanjenja krvarenja.

Odgovor 7: Preporučuje se primena transfuzije eritrocita (kada je to indikovano) nevezano koliko dugo su čuvani (do 42 dana), zato što dužina čuvanja eritrocita ne utiče na ishod lečenja.

Preporučuje se primena deleukocitovanih eritrocita.

Preporučuje se perioperativni tretman krvarenja baziran na rezultatima „point of care“ viskoelastičnih testova.

Preporučuje se restriktivni trigger za primenu eritrocita ($Hgb \leq 75$ g/l), pre nego liberalni trigger ($Hgb \leq 90$ g/l) ukoliko kliničko stanje bolesnika to dozvoljava.

Trebalo bi razmotriti transfuziju eritrocita u slučaju vrednosti hematokrita 18-24%, kada druge mere nisu u mogućnosti da održe adekvatnu oksigenaciju tkiva za vreme CPB-a (oksigenacija praćena DO_2 monitoringom ili cerebralnom oksimetrijom).

Transfuziju koncentrata trombocita treba razmotriti ukoliko bolesnik krvari i ima broj trombocita manji od $50 \times 10^9/l$ ili je bio na terapiji antitrombocitnim lekovima.

3.0 Postoperativni period

Rizik od reoperacije zbog krvarenja nakon kardiohirurških procedura je relativno nizak – manji od 4%, dok je više od 50% postoperativnih krvarenja iz hirurških razloga.(10) Prema univerzalnoj definiciji perioperativnog krvarenja („Universal definition for perioperative bleeding“), perioperativno krvarenje je značajno ukoliko je postoperativna drenaža veća od 1000 ml u toku 12h ili prema „Bleeding Academic Research Consortium-u“ ukoliko je drenaža veća od 2000 ml u toku 24h nakon koronarne hirurgije.(11,12) Postoje i druge definicije koje su korišćene u kliničkim studijama. Jedna od njih uključuje aktivno krvarenje i definiše ga kao gubitak krvi veći od $1,5$ ml/kg/h u toku 6 uzastopnih časova u prva 24h nakon operacije.(13) Pored definicije značajnog perioperativnog krvarenja potrebno je definisati i adekvatan vremenski trenutak za hiruršku reintervenciju zbog krvarenja. Prema Kirklin/Barratt-Boys kriterijumima hirurška reintervencija je potrebna ukoliko je krvavljenje > 500 ml u toku prvog sata nakon hirurgije, ili > 400 ml/h u toku prva 2 sata, ili > 300 ml/h u toku prva 3 sata ili > 1000 ml ili > 1200 ml u toku prvih 4-5h nakon hirurgije.(14) Pored količine izdrenirane krvi indikacija za reintervenciju predstavlja i hemodinamska nestabilnost sa sumnjom ili ultrazvučno verifikovanim tampondom srca.

U postoperativnom periodu treba odgovoriti na sledeća pitanja u pogledu tretmana krvarenja i hemostaze:

1. Kakvu vrstu drenaže treba primeniti nakon operacije?
2. Koji je trigger krvarenja za reintervenciju?
3. Kakva je profilaksa venskog tromboembolizma i kada je započeti?
4. Kako dokazati i tretirati heparinom indukovanu trombocitopeniju?

Odgovor 1: Nakon kardiohirurške operacije trebalo bi razmotriti primenu aktivne drenaže kako bi se smanjio broj reoperacija i formiranje koaguluma u drenu.

Kod bolesnika sa ekscesivnim krvarenjem trebalo bi razmotriti upotrebu „cell saver“-a za vraćanje eritrocita iz drenažne boce.

Odgovor 2: Hemodinamska nestabilnost i/ili potvrđena tamponada srca se preporučuju kao trigger za reoperaciju.

Preporučuje se promptna korekcija hipotermije, acidobaznih poremećaja, koagulopatija i nivoa jonizovanog kalcijuma u cilju smanjenja krvarenja.

U slučaju odsustva koagulopatije trebalo bi razmotriti reoperaciju kako se smanjio ukupni gubitak krvi.

Ranu reoperaciju zbog krvarenja bi trebalo razmotriti pre nego odloženu u cilju poboljšanja preživljavanja.

Odgovor 3: Vensku tromboprofilksu niskomolekularnim heparinom (LMWH) nakon operacije treba razmotriti što je pre moguće kada ne postoji rizik od krvarenja.

Odgovor 4: Preporučuje se upotreba HIT Expert Probability Scor-a ili Lillo-Le Louët Scor-a pre nego 4T skor za evaluaciju sumnje na HIT.

Kod bolesnika sa suspektim ili dokazanim HIT-om preporučuje se prekidanje tretmanom heparina i trebalo bi razmotriti primenu ne-heparinske antikoagulacije.

Preporučuje se primena „Immunoglobulin G-based“ imunoesej druge generacije za potvrdu dijagnoze HIT-a.

4.0 ECMO – ekstrakorporalna membranska oksigenacija

ECMO može da bude podrška samo respiratornom sistemu (VV ili veno-venski ECMO) ili podrška cirkulatornom i respiratornom sistemu (VA ili veno-arterijski ECMO). Dakle ECMO predstavlja privremenu respiratornu ili cirkulatornu i respiratornu podršku i ima značajnu ulogu u lečenju bolesnika sa refraktarnim srčanim popuštanjem, kardiogenim šokom i lečenju bolesnika sa oštećenjem pluća gde se konvencionalnom mehaničkom ventilacijom ne može obezbediti adekvatna razmena gasova. Krvarenje i tromboza su značajne komplikacije kod ovih bolesnika i utiču na ishod lečenja i kvalitet života. Izlaganje cirkulišuće krvi veštačkoj površini sistema creva i oksigenatora (sastavnih delova ECMO-a) uzrokuje oslobađanje inflamatornih medijatora ali i potencijalnu koagulopatiju, pa je tretman antikoagulacije i hemostaze prilično komplikovan kod ovih bolesnika. (15, 16) U zavisnosti od toga da li se radi o bolesniku kome se plasiraju kanile i započinje ECMO kao privremena podrška respiratornom ili kardiovaskularnom sistemu ili se radi o kardiohirurškom bolesniku kod kog se nastavlja cirkulatorna podrška ECMO-om nakon operacije srca i upotrebe kardiopulmonalnog bajpasa razlikuje se inicijalni pristup u antikoagulaciji. Ukoliko se radi o postkardiotomnom (nakon CPB-a) ECMO-u pre započinjanja ECMO procedure može se parcijalno ili u potpunosti izvršiti reverzija prethodno datog heparina kako bi se smanjio rizik od krvarenja. Ukoliko se radi o bolesniku koji prethodno nije bio izložen

heparinu i CPB-u onda je pristup svakako drugačiji. Od trenutka započinjanja ECMO procedure nameću se brojna pitanja vezana za antikoagulaciju, krvarenje, monitoring i tretman komponentama i derivatima krvi ovih bolesnika:

1. Koji protokol za transfuziju, antikoagulaciju i tretman tromboze koristiti kod bolesnika na ECMO-u?
2. Koji nivo hemoglobina održavati za vreme ECMO-a?
3. Koje analize (vezane za hemostazu) i koliko često raditi bolesnicima dok su na ECMO-u?
4. Koja je indikacija za primenu trombocita kod ovih bolesnika?
5. Koji nivo fibrinogena održavati kod ovih bolesnika?
6. Kako obezbediti adekvatnu antikoagulaciju za vreme ECMO procedure?
7. Šta učiniti ukoliko nastane krvarenje za vreme ECMO procedure?
8. Kako monitorisati nivo antikoagualcije za vreme ECMO procedure?

Odgovor 1: Preporučuje da svaki centar razvije svoj protokol za transfuziju, antikoagulaciju i tretman tromboze.

Odgovor 2: Trebalo bi razmotriti transfuziju eritrocita kako bi se nivo hemoglobina održao između 70 i 90 g/L.

Odgovor 3: Preporučuje se da se najmanje jednom dnevno odradi: kompletna krvna slika, nivo fibrinogena, INR-a, AT, D-dimer, slobodni hemoglobin u plazmi, kao i viskoelastični „point of care“ testovi. Kod bolesnika sa koagulopatijama ove testove je potrebno uraditi i više puta u toku dana.

Odgovor 4: Trebalo bi razmotriti održavanje broja trombocita $> 100 \times 10^9$ kod bolesnika koji krvare ili $> 50 \times 10^9$ kod bolesnika koji ne krvare.

Odgovor 5: Preporučuje se održavanje nivoa fibrinogena $> 1,5$ g/l kod bolesnika koji krvari ili kod bolesnika koji se sprema za hiruršku intervenciju.

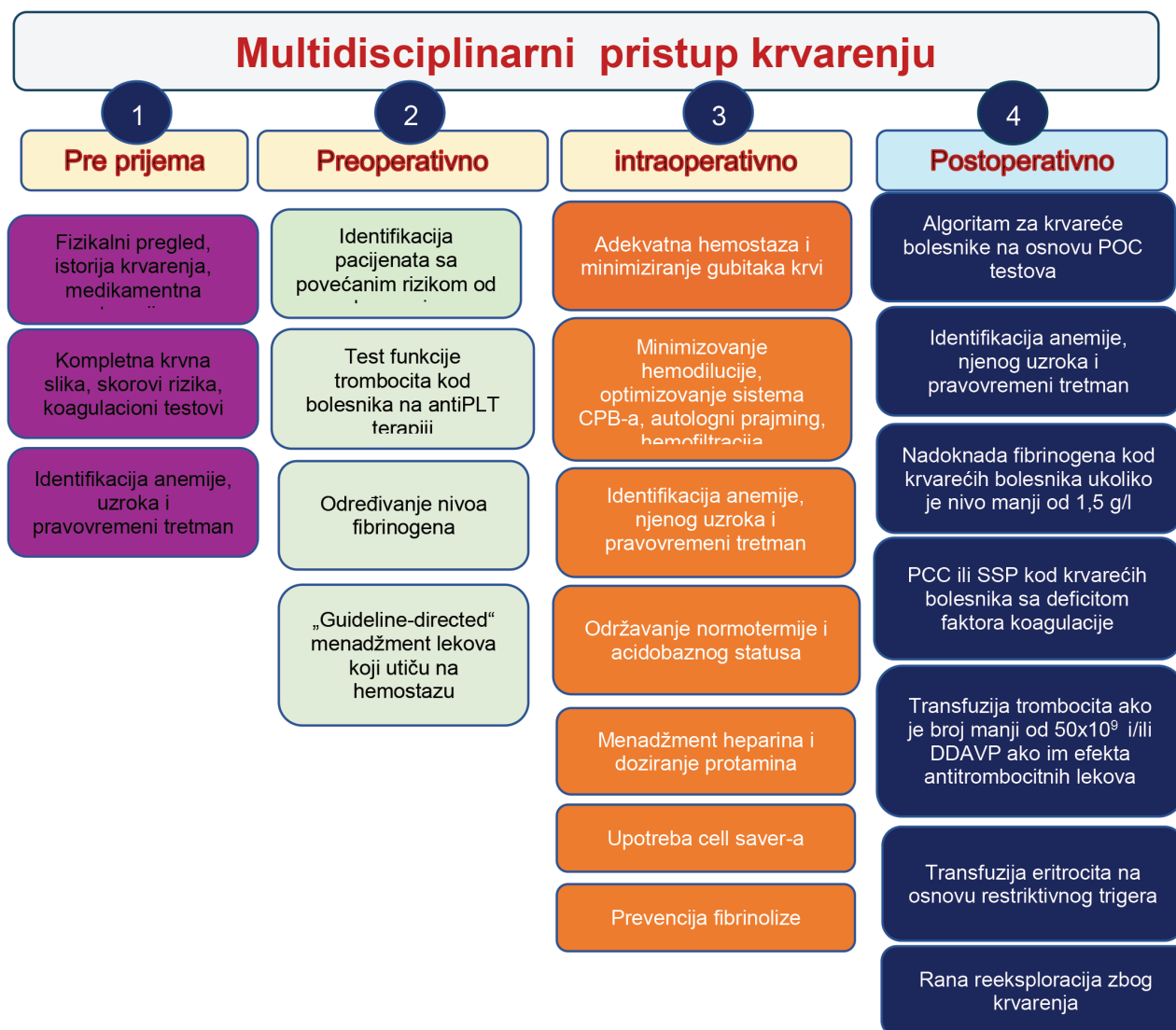
Odgovor 6: Preporučuje se primena nefrakcioniranog heparina kao primarnog antikoagulantna kod ovih bolesnika

Odlaganje antikoagulacije heparinom nakon kardiotomnog ECMO-a trebalo bi razmotriti sve dok se ne postigne adekvatna hirurška hemostaza.

Odgovor 7: Preporučuje se smanjenje antikoagulacije u slučaju novo nastalog krvarenja, zajedno sa adekvatnim održavanjem pritiska i protoka.

U slučaju nastanka nehirurškog krvarenja trebalo bi razmotriti tretman prokoagulantnim lekovima na osnovu rezultata „point of care“ viskoelastičnih testova.

Odgovor 8: Preporučuje se monitoring antikoagulacije nefrakcioniranim heparinom određivanjem vrednosti aPTT-a i/ili anti Xa testa.



Reference:

1. Al-Attar N, Johnston S, Jamous N, et al. Impact of bleeding complications on length of stay and critical care utilization in cardiac surgery patients in England. J Cardiothorac Surg. 2019;14:64.
2. Salenger, Rawn et al. Cardiac Surgical Bleeding, Transfusion, and Quality Metrics: Joint Consensus Statement by the Enhanced Recovery After Surgery Cardiac Society and Society for the Advancement of Patient Blood Management The Annals of Thoracic Surgery, 2024: article in press.
3. Casselman F, Lance M, Ahmed A et al. EACTS/EACTAIC/EBCP Guidelines on patient blood management in adult cardiac surgery. 2024;eaze352
4. Biancari F, Brascia D, Onorati F, Reichart D, Perrotti A, Ruggieri VG, et al. Prediction of severe bleeding after coronary surgery: the WILL-BLEED Risk Score. Thromb Haemost. 2017;117(3):445-56.
5. Petricevic M, Petricevic M, Pasalic M, Golubic Cepulic B, Raos M, Vasicek V, et al. Bleeding risk stratification in coronary artery surgery: the should-not-bleed score. J Cardiothorac Surg. 2021;16(1):103.
6. Hassan K, Kannmacher J, Wohlmuth P, Budde U, Schmoeckel M, Geidel S. Cytosorb Adsorption During Emergency Cardiac Operations in Patients at High Risk of Bleeding. Ann Thorac Surg. 2019;108(1):45-51.
7. Hassan K, Geidel S, Zamvar V, Tanaka K, Knezevic-Woods Z, Wendt D, et al. Intraoperative ticagrelor removal via hemoabsorption during on-pump coronary artery bypass grafting. JTCVS Open. 2023;15:190-6.
8. Schmoeckel M, Thielmann M, Hassan K, Geidel S, Schmitto J, Meyer AL, et al. Intraoperative haemoabsorption for antithrombotic drug removal during cardiac surgery: initial report of the international safe and timely antithrombotic removal (STAR) registry. J Thromb Thrombolysis. 2024

9. Lim MH, Je HG, Ju MH, Lee JH, Oh HR, Kim YR. Effects of Preoperative Autologous Blood Donation in Patients Undergoing Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;52(6):385-91.
10. Kristensen KL, Rauer LJ, Mortensen PE, Kjeldsen BJ. Reoperation for bleeding in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(6):709-13.
11. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:1458-1463.e1451.
12. Mehran ODGOVOR, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation.* 2011;123:2736-2747.
13. Colson PH, Gaudard P, Fellahi JL, et al. Active bleeding after cardiac surgery: a prospective observational multicenter study. *PLoS One.* 2016;11:e0162396.
14. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:478-485.
15. Adatya S, Bennett MK. Anticoagulation management in mechanical circulatory support. *J Thorac Dis.* 2015;7(12):2129-38.
16. Raffini L. Anticoagulation with VADs and ECMO: walking the tightrope. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):674-80.

INTRAOPERATIVNO SPAŠAVANJE KRVİ

Radna grupa: *Nebojša Lađević, Nataša Petrović, Vesna Jovanović, Jelena Jovičić*

Kakvi su tehnički i organizacioni aspekti potrebni za rad na uređaju za intraoperativno spašavanje krvi?^{1,2}

- imenovati koordinatora na nivou bolnice od strane osoblja iz operacione sale
- adekvatna i sertifikovana obuka osoblja koje će koristiti uređaj
- osoblje obučeno za rad sa uređajem, dostupno 24h
- formirati interne protokole rada (princip obuke osoblja, selekcija pacijenata i procedura, postupak informisanja pacijenata o primeni tehnike, način obeležavanja kese sa eritrocitima i flaše sa heparinizovanim rastvorom, dokumentovanje neželjenih događaja)
- opremu koristiti na predloženi način od strane proizvođača
- setovati vakuum na -100 do -150mmHg uz povremeno pojačanje prema stepenu krvarenja (postupak smanjenja fizičkog oštećenja eritrocita)
- oprane eritrocite NE čuvati u frižideru
- oprane eritrocite primeniti u narednih 6h od početka prikupljanja

Kada je indikovana primena tehnike intraoperativnog spašavanja krvi?^{3,4,5}

- Tehniku intraoperativnog spašavanja krvi primeniti kada se očekuje gubitak krvi veći od 10% procenjenog cirkulatornog volumena ili više od 8ml/kg za decu telesne mase veće od 10kg
- Tehniku intraoperativnog spašavanja krvi primeniti kod niske vrednosti preoperativnog hemoglobina i visokog rizika od krvarenja
- Tehniku intraoperativnog spašavanja krvi primeniti kod pacijenata sa retkim krvnim grupama kod kojih se očekuje ili ne očekuje masivni intraoperativni gubitak krvi
- Tehniku intraoperativnog spašavanja krvi primeniti kod pacijenata koji su senzibilisani prethodnim primenama komponenti krvi
- Tehniku intraoperativnog spašavanja krvi primeniti kod pacijenata koji odbijaju transfuziju krvi uz prethodni pristanak

Da li je preporučena primena tehnike intraoperativnog spašavanja krvi u slučaju septičnog stanja i infekcije u operativnom polju rada?⁶⁻⁹

- S obzirom da od strane proizvođača opreme ne postoji preporuka niti garancija da se u potpunosti i specifično primenom sistema filtera eliminišu mikroorganizmi iz krvi, preporuke su ipak konzistentne. U slučaju prisustva znakova infekcije i gnoja u zoni hirurškog rada, primena tehnike spašavanja krvi je dozvoljena, ali uz primenu leukocitarnog filtera koji značajno smanjuje rizik od diseminacije infekcije, ne pogoršavajući prognozu. Uslov je da aspirirana količina kontaminiranog sadržaja bude što manja, što zahteva upotrebu dvostrukog sistema aspiracije. Iako su RCTs i opservacione studije pokazale da i upotrebm leukocitarnog filtera procesuirana krv zadržava manje od 1% mikrobiološke kontaminacije, taj procenat nije dovoljan da utiče na ishod lečenja.

Da li je preporučena primena tehnike intraoperativnog spašavanja krvi u slučaju onkohirurškog lečenja?^{8,10,11}

- Može se razmotriti primene tehnike intreaoperativnog spašavanja krvi kod pacijenta koji se podvrgavaju operaciji malignih tumora u slučaju masivnog krvarenja, krvarenja većeg od očekivanog ili životno ugrožavajućeg krvarenja.

Kada je indikovana primena tehnike intraoperativnog spašavanja krvi u pojedinim vrstama hirurgije?

Preporuka za primenu u kardiovaskularnoj hirurgiji ¹²
Preporučuje se primena tehnike intraoperativnog spašavanja krvi kada se očekuje gubitak krvi veći od 500ml
Preporučuje se primena tehnike intraoperativnog spašavanja krvi tokom cele operacije
Preporuka za primenu u neurohirurgiji ^{13,14}
Preporučuje se primena tehnike u slučaju klipsovanja rupturirane intrakranijalne aneurizme jer se tako smanjuje primena alogene krvi
Preporučuje se primena tehnike kod kompleksne spinalne hirurgije kod koje se očekuje veliki gubitak krvi
Preporuka za primenu u ortopediji i traumatologiji ^{6, 10, 11}
Preporučuje se intraoperativna i postoperativna primena tehnike spašavanja krvi u velikoj ortopedskoj hirurgiji sa velikim gubitkom
Preporučuje se primena tehnike u spinalnoj hirurgiji i hirurgiji velikih zglobova kada se očekuje gubitak krvi veći od 500ml
Savetuje se da se tehnika NE primenjuje tokom procesa cementiranja i obrade metalnih implantata
Preporuka za primenu u ginekologiji i akušerstvu ^{15,16}
Tehnika intraoperativnog spašavanja krvi može smanjiti primenu alogene transfuzije u ginekološkoj onkološkoj hirurgiji
Tehnika intraoperativnog spašavanja krvi u akušerstvu se dobro toleriše pod uslovom da se preduzmu mere predostrožnosti protiv rezus-imunizacije
Predlaže se perioperativna primena tehnike spašavanja krvi za potrebe Carskog reza sa rizikom za veliki gubitak krvi u cilju smanjenja primene alogene krvi
Rizik od embolizacije amnionskom tečnošću se smanjuje primenom leukocitarnog filtera bez povećanog rizika od nastanka komplikacija

Kako korigovati poremećaj koagulacionog statusa tokom i nakon primene tehnike intraoperativnog spašavanja krvi? ^{6,7}

- Tokom procedure preporučuje se primena standardnih testova ili uraditi point-of-care testova na osnovu kojih se može vršiti korekcija koagulacionog statusa

Reference

1. Garroll G, Young F. Intraoperative cell salvage. BJA Education 2021; 21(3): 95e101.
2. Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Perioperative management of the bleeding patient. Br J Anaesth 2016; 117(3): 18–30.
3. Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ et al. Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. Anaesthesia 2018; 73: 1141e50.
4. Tinegate H, Pendry K, Murphy M et al. Where do all the red blood cells (RBCs) go? Results of a survey of RBC use in England and North Wales in 2014. Transfusion 2016; 56: 139e45.
5. Ashworth A, Klein AA. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia British Journal of Anaesthesia 2010; 105 (4): 401–16.

6. NICE guideline [NG24]. Recommendations, Blood transfusion.Guidance. NICE; 2015. Available from:; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24/chapter/Recommendations>.
7. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the european society of anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34: 332–95.
8. Kietaihl S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiology* 2023; 40: 226-304.
9. Feltracco P, Michieletto E, Barbieri S et al. Microbiologic contamination of intraoperative blood salvaged during liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 1889e91.
10. Elmalky M, Yasin N, Rodrigues-Pinto ODGOVOR et al. The safety, efficacy, and cost-effectiveness of intra-operative cell salvage in metastatic spine tumor surgery. *Spine J* 2017; 17: 977e82.
11. Thomas Frietsch, Andrea U. Steinbicker, Audrey Horn, Matthes Metz, Gerald Dietrich, Markus A. Weigand, Jonathan H. Waters, Dania Fischer. Safety of Intraoperative Cell Salvage in Cancer Surgery: An Updated Meta-Analysis of the Current Literature. *Transfus Med Hemother* 2022;49:143–157.
12. Gabor E, Christiane von Stegmann , Balthasar E, Gerber D. Acid citrate dextrose formula A versus unfractionated heparin for anticoagulation of salvaged red blood cells in cardiac surgery. *J Card Surg* 2022;37(12):5608-5612.
13. Behmanesh B, Gessler F, Adam E, Strouhal U, Won S.-Y, Dubinski D, Seifert V, Konczalla J, Senft C. Efficacy of Intraoperative Blood Salvage in Cerebral Aneurysm Surgery. *J. Clin. Med*. 2021, 10, 5734.
14. Blacker SN, Vincent A, Burbridge M, Bustillo M, Hazard SW,Heller BJ, Nadler JW, Sullo E, Lele AV. Peri-operative Care of Patients Undergoing Major Complex Spinal Instrumentation Surgery: Clinical Practice Guidelines From the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care *J Neurosurg Anesthesiol* 2021; Volume 00, Number 00.
15. Khan KS, Moore P, Wilson M et al. A randomised controlled trial and economic evaluation of intraoperative cell salvage during caesarean section in women at risk of haemorrhage: the SALVO (cell SALVage in Obstetrics) trial. *Health Technol Assess* 2018; 22: 1e88.
16. Neel S, Iyer DO, Kavisha Khanuja, Amanda Roman, Huda B. Al-Kouatly. Use of cell salvage at the time of cesarean delivery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2024; 6 (2), 101257.

PERIOPERATIVNO KRVARENJE I POREMEĆAJI KOAGULACIJE KOD DECE

Radna grupa: Marija Stević, Ana Mandraš, Ivana Budić

1. Kako optimizovati pedijatrijske bolesnike sa preoperativnom anemijom?

Kod pedijatrijskih bolesnika sa preoperativnom anemijom koji nemaju malignu bolest i operacija nije hitna, koji su planirani za elektivnu veliku operaciju, preporučujemo odlaganje operacije dok se anemija ne koriguje (1).

Preporučujemo lečenje anemije uzrokovane deficitom gvožđa, suplementacijom gvožđa u dozama na osnovu telesne težine nakon razmatranja kontraindikacija (1).

Preporučujemo agense koji stimulišu eritropoetin ako je prisutna preoperativna anemija i ako su drugi uzroci (npr. autoimuna, disfunkcija koštane srži, nedostaci u ishrani) isključeni ili lečeni (1).

Može se razmotriti da se operacije odloži 1 do 2 nedelje nakon parenteralne stimulacije eritropoeze i nekomplikovanog uzroka anemije, dok za oralnu korekciju deficita gvožđa i kompleksnog uzroka anemije može biti potrebno 3 do 8 nedelja (1).

Može se razmotriti davanje transfuzije eritrocita kod preoperativne anemije koja se ne može korigovati sveobuhvatnom hematološkom terapijom (1).

2. Koje su preporuke za nadoknadu gvožđa i eritropoetina kod pedijatrijskih bolesnika?

Preporučujemo da se i.v. gvožđe ordinira najmanje 2 nedelje pre predviđenog datuma operacije (2).

Iako je prijavljena upotreba eritropoetina, podaci o njegovoj bezbednosti i efikasnosti su ograničeni kod dece.

Preporučujemo upotrebu eritropoetina za pacijente sa rizikom od značajnog gubitka krvi kada transfuzija alogenog krvnog proizvoda nije prihvaćena opcija u okviru programa bez krvi (2).

Preporuka za preoperativnu primenu oralnog i intavenskog gvožđa kod pedijatrijskih bolesnika je prikazana u tabeli 1.

3. Koje su preporučene perioperativne tehnike kod krvarenja u dečijoj hirurgiji?

Treba razmotriti upotrebu hirurških metoda za minimiziranje gubitka krvi koji uključuju pažljivu hiruršku hemostazu i hemovigilanciju, odabir minimalno invazivne hirurgije i upotrebu lokalnih hemostatskih agenasa.

Treba razmotriti primenu anestetičkih metoda koje se fokusiraju na održavanje isporuke kiseonika i perfuzije u krajnjim organima, uz izbegavanje hemodilucije povezane sa prekomernom primenom tečnosti, koja se javlja kada se gubitak krvi zameni i.v. tečnosti (tj. kristaloidi i koloidi).

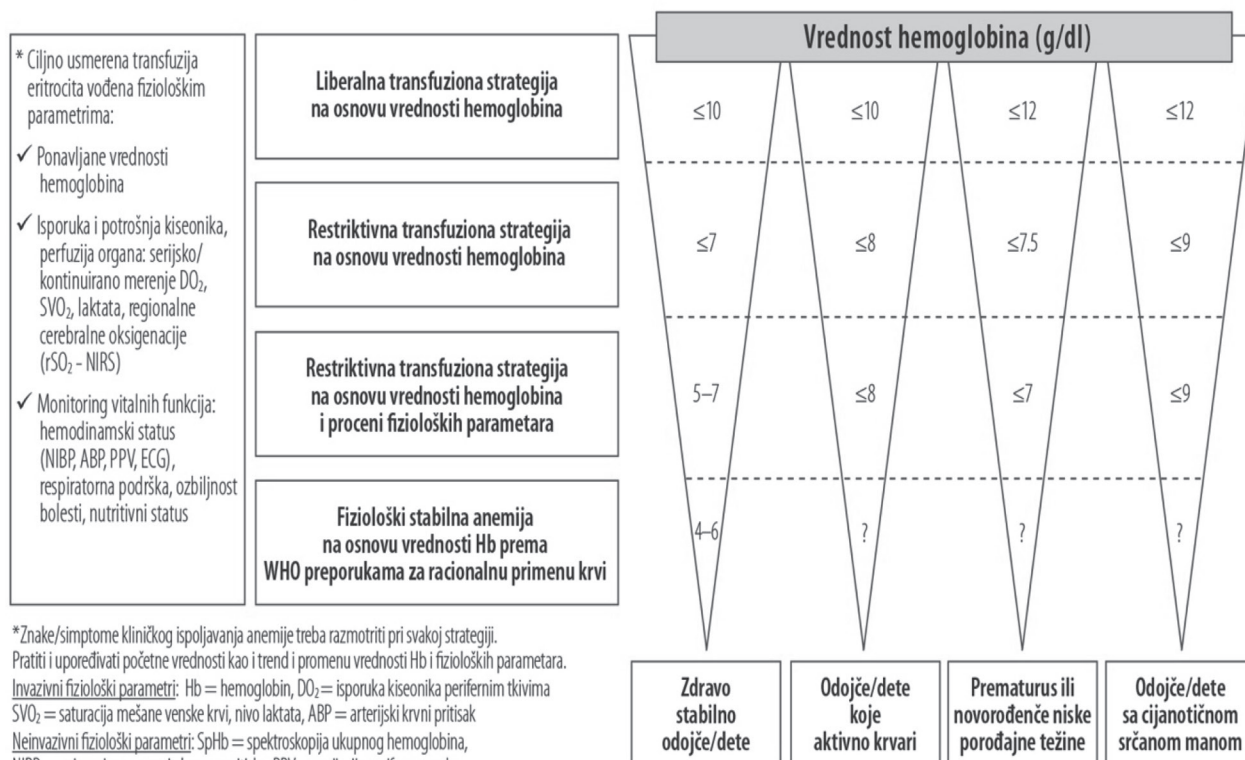
Treba izbegavati hemodiluciju jer može dovesti do dilucione anemije i koagulopatije kada se eritrociti i faktori zgrušavanja ne zamene u uravnoteženoj strategiji reanimacije; ovo izaziva dijatezu krvarenja.

Treba razmotriti da se ne vrši transfuzija ako je dete hemodinamski stabilno sa koncentracijom Hb od najmanje 7 g/dl⁻¹(1,2) šema 1.

Tabela 1. Oralne i intravenske formulacije gvožđa za pedijatrijske bolesnike (2).

Formulacija gvožđa	Preporučena doza	Benefit	Kritičnost
Oralno Gvožđe sulfat Gvožđe glukonat	2–6 mg kg ⁻¹ dan ⁻¹	Standardni tretman. Dobra crevna apsorpcija. Jeftini.	Neželjeni efekti na GI u 15–32%. Neprijatan ukus. Priprema kapi je retko dostupna.
Glicinat gvožđa	0,45 mg kg ⁻¹ dan ⁻¹	Dobra crevna apsorpcija. Ograničeni neželjeni efekti. Dostupna formulacija kapi. Odličan ukus.	
Lipozomalno gvožđe	1,4 mg kg ⁻¹ dan ⁻¹	Nema neželjenih efekata. Dostupna formulacija kapi.	Možda manje brz odgovor na terapiju.
Intravenozno I.V. Gvožđe glukonat	Deficit gvožđa (mg)* = težina (kg) × (ciljni-stvarni Hb (g dl ⁻¹) × 2,4 + 15 × težina (kg))	Efikasnost nezavisno od apsorpcije iz GI. Veoma niski GI neželjeni efekti.	Potrebna je hospitalizacija Višestruke infuzije.
I.V. gvožđe karboksimaltoze (odobreno od strane FDA >1 god.)	Deficit gvožđa (mg)* = težina (kg) × (ciljni-stvarni Hb (g dl ⁻¹) × 2,4 + 15 × težina (kg))	Efikasnost nezavisna od GI apsorpcije. Jedinstvena administracija.	Potrebna je hospitalizacija.

*Ganzonijeva formula za procenu ukupnog deficita gvožđa (3)

Šema 1. Strategije za perioperativnu transfuziju kod pedijatrijskih pacijenata (2).**Strategije za perioperativnu transfuziju eritrocita na osnovu vrednosti hemoglobina**

*Znake/simptome kliničkog ispoljavanja anemije treba razmotriti pri svakoj strategiji. Pratiti i upoređivati početne vrednosti kao i trend i promenu vrednosti Hb i fizioloških parametara.
 Invazivni fiziološki parametri: Hb = hemoglobin, DO₂ = isporuka kiseonika perifernim tkivima
 SVO₂ = saturacija mešane venske krvi, nivo laktata, ABP = arterijski krvni pritisak
 Neinvazivni fiziološki parametri: SpHb = spektroskopija ukupnog hemoglobina, NIBP = neinvazivno merenje krvnog pritiska, PPV = varijacije perifernog pulsa, ECG = elektrokardiogram, rSO₂ = regionalna cerebralna oksigenacija, NIRS = „Near infrared“ spektroskopija

*WHO = Svetska Zdravstvena Organizacija

Namerna hipotenzija, iako je istorijski uobičajena kao metoda za kontrolu hirurškog gubitka krvi, više se ne preporučuje (2).

4. Šta je restriktivna transfuzijska tehnika i koje su vrednosti hemoglobina indikacija za transfuziju krvi kod dece?

Restriktivna strategija primene krvi, uključuje optimalnu upotrebu krvi, ograničava transfuziju krvi davanjem pravih komponenta, u pravoj dozi, pravom pacijentu, u pravo vreme, iz pravog razloga.

Kada se transfuzija započne treba razmotriti izbegavanje prekomerne transfuzije, sa ciljnim nivoom Hb nakon transfuzije od $9,5 \text{ g dl}^{-1}$ kod hemodinamski stabilnog deteta bez aktivnog krvarenja (2).

5. Smernice za masivno krvarenje kod dece (šema 2)

U pedijatrijskoj populaciji, masivno krvarenje se definiše kao gubitak krvi veći od jedne zapremine cirkulišuće krvi (CBV) u roku od 24 sata, gubitak krvi od 50% CBV u roku od 3 sata, ili transfuzija brzinom od 10% ukupne zapremine krvi (TBV) svakih 10 minuta. Kod povređenih pedijatrijskih pacijenata, transfuzija veće od 40 ml/kg u prva 24 sata nakon povrede smatra se masivnom transfuzijom i povezana je sa povećanim rizikom od smrti u bolnici (4,5) Šema 2.

1. Preporučujemo da se izračuna ukupni volumen krvi (EBV) u odnosu na telesnu težinu prema tabeli 2.

Tabela 2. Proračun zapremine cirkulišuće krvi u odnosu na telesnu težinu (6)

Uzrast	Cirkulatorni volumen krvi (ml/kg)
Pretermirsko novorođenče	90-100
Novorođenče (<3 meseca)	80-90
Odojče (3meseca – 1 godine)	70-80
Dete	70

2. Preporučujemo da se izračuna maksimalni dozvoljeni gubitak krvi (MABL)
 HCT_I - početni HCT (hematokrit)
 HCT_F - prihvaćeni minimalni HCT za pacijenta

$$\text{MABL} = \text{EBV} * \frac{\text{HCT}_I - \text{HCT}_F}{\text{HCT}_I}$$

3. Preporučujemo da se obezbedi dobra venska linija i arterijski pristup.
4. Kod kritično bolesne dece sa hemoragičnim šokom, preporučujemo da se eritrociti, plazma i trombociti empirijski transfunduju u odnosu između 1:1:1 do 2:1:1 za eritrocite : plazmu : trombocite sve dok krvarenje više ne bude opasno po život (4,5).
5. Transfuziju sveže zamrznute plazme (SZP), trombocite i krioprecipitat treba uzeti u obzir u lečenju masivnog krvarenja kada je gubitak EBV veći od 50% ukupnog volumena krvi.
6. Treba razmotriti da testiranje na mestu zbrinjavanja uključuje viskoelastična ispitivanja (VHA) kao što je tromboelastografija (TEG) ili rotirajuća tromboelastometrija (ROTEM) kako bi se

pomoglo u vođenju transfuzije kod novorođenčadi i dece koja su podvrgnuta srčanim i nekardijalnim operacijama (1,2).

7. Preporučujemo korekciju hipokalcemije kalcijum glukonatom (30-50 mg/kg) ili kalcijum hloridom (10-20 mg/kg).
9. Preporučujemo da se koriguje metabolička acidoza natrijumom bikarbonatom u dozi (1-2 mEq/kg).
10. Preporučujemo da se trombociti nadoknađuju ukoliko je njihova vrednost tokom krvarenja manja od $50 \times 10^9/L$.
11. Preporučujemo nadoknadu SZP u dozi 10-15 ml/kg. Ovo može pomoći da se podrže nivoi fibrinogena koji mogu poremetiti koagulaciju kada je $<150-200 \text{ mg/d}$ (4). Nivo fibrinogena treba održavati $>150 \text{ mg/dL}$ tokom masivne transfuzije da bi se optimizovala hemostaza.
12. Trebalo bi razmotriti davanje krioprecipitata i koncentrata fibrinogena detetu koje pati od perioperativnog krvarenja i kome je dijagnostikovana hipofibrinogenemija.
13. Preporučujemo pažljivo praćenje temperature i aktivno zagrevanje korišćenjem grejača, toplotnih lampi, zagrejanje ćebadi, zagrevanje prostorija i odgovarajuće zagrevanje nedavno odmrznutih krvnih produkata.
14. Može se razmotriti profilaktička primena antifibrinolitika kod novorođenčadi i dece koja su podvrgnuta nekardijalnoj operaciji koja je povezana sa visokim rizikom od krvarenja kako bi se smanjio gubitak krvi i potreba za transfuzijama. Smernice za optimalno doziranje traneksamske kiseline (TKSA) zasnovane na farmakokinetičkom modelovanju preporučuju punu dozu od $10-30 \text{ mg/kg} \cdot \text{h}^{-1}$ (maksimalna doza 2 g) i infuziju od $5-10 \text{ mg/kg} \cdot \text{h}^{-1}$ da bi se održale terapijske i bezbedne koncentracije u plazmi perioperativno. Preporučeno doziranje epsilon amino-kaproična kiseline (EACA) je udarna doza od 100 mg/kg i infuzija $35 \text{ mg/kg} \cdot \text{h}^{-1}$.
15. Preporučujemo da kod dece $\geq 10 \text{ kg}$ koja izgube $>10\%$ ukupnog volumena krvi imaju koristi od spašavanja krvi. Konsenzusna izjava Udruženja anesteziologa preporučuje da se spašavanje krvi uzme u obzir za očekivani gubitak krvi $>8 \text{ ml/kg}$ kod dece težine $>10 \text{ kg}$.
16. Nakon napuštanja operacione sale, pedijatrijski bolesnici se prebacuju u jedinicu za intenzivno lečenje radi nastavka praćenja i daljeg lečenja. Nije neuobičajeno da se deca razvijaju cirkulatorno preopterećenje povezano sa transfuzijom (TACO) i akutnu povredu pluća povezano sa transfuzijom (TRALI) i mogu zahtevati dalju podršku srca i disanja (5).

MTP-protokol za masivnu transfuziju; ABG- gas arterijske krvi; BP- krvni pritisak; CO- minutni volumen srca; CT- vreme zgrušavanja; EKG- elektrokardiogram; FF- funkcionalni fibrinogen; SZP- sveže zamrznuta plazma; FIBTEM- fibrinogen test; Hb- hemoglobin; Hct- hematokrit; LI30- liza posle 30 minuta; MA- maksimalna amplituda; MCF- maksimalna čvrstoća ugruška; ML- maksimalna liza ugruška; PCC- koncentrat protrombinskog kompleksa; PT- protrombinsko vreme; PTT- parcijalno tromboplastinsko vreme; RBC- crvena krvna zrnca; ROTEM- rotaciona tromboelastometrija; ODGOVOR- vreme, vreme reakcije; TEG- tromboelastografija; TXA- traneksamska kiselina.

6. Koje su indikacije i kontraindikacije za primenu (ECMO) kod pedijatrijskih bolesnika?

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO) je prepoznat terapijski modalitet koji podrazumeva veštačku podršku funkcionisanju srca i/ili pluća. Indikacije za ECMO kod dece su date u tabeli 3. Apsolutne kontraindikacije za ovaj terapijski modalitet u pedijatrijskoj populaciji su letalne hromozomske anomalije ili sindromi i teško, ireverzibilno oštećenje mozga ili multiorgansko popuštanje (7) *Tabela 3.*

Šema 2. Protokol za masovnu transfuziju kod pedijatrijskih bolesnika (MTP) (2)

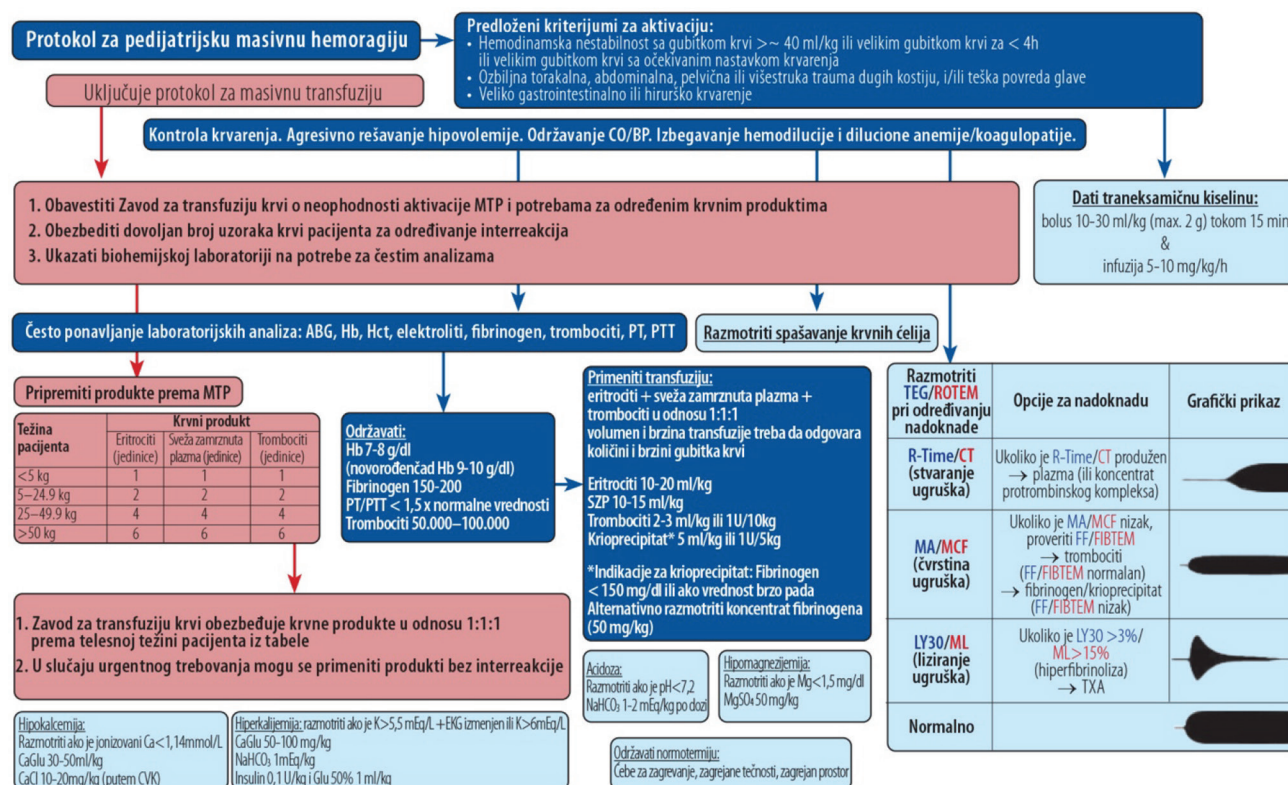


Tabela 3. Indikacije za ekstrakorporalnu membransku oksigenaciju kod dece (7)

Indikacije	Novorođenče	Pedijatrijski pacijent
Kardiološke	Urođene srčane mane: Sindrom hipoplazije levog srca Opstrukcija izlaznog trakta leve komore Septalni defekt Kardiomiopatija (do transplantacije) Miokarditis	Opstrukcija izlaznog trakta leve komore Septalni defekt Kardiomiopatija (do transplantacije) Miokarditis
Respiratorne	Sindrom aspiracije mekonijuma Perzistentna plućna hipertenzija/fetalna cirkulacija Respiratorni distres Kongenitalna dijafragmalna kila Pneumonija (virusna/bakterijska/aspiraciona) Sepsa	Pneumonija (virusna/bakterijska/aspiraciona) Akutni respiratorni distres
Ostale (u bilo kom uzrastu)	Transplantacija: Premošćavanje perioda pre transplantacije Primarna disfunkcija grafta kod transplantacije pluća ili srca Elektivna periproceduralna podrška: Tokom transplantacije pluća ili hirurgije trahaje Srčani zastoj bilo koje etiologije: Premošćavanje do donošenja odluke Rešavanje reverzibilnih uzroka "Air leak" sindrom Nemogućnost odvajanja od kardiopulmonalnog bajpasa	

Krvarenje i tromboza, predstavljaju očekivane komplikacije i zadatak kliničara u svakodnevnom radu je da balansira ove dve krajnosti (8). Kontrolisanje hemostaze i transfuzionna terapija kod dece na ECMO nije standardizovana, oslanja se na adultne protokole, praksu i kliničku procenu deteta. 2024. godine su objavljene preporuke za zbrinjavanje poremećaja hemostaze kod novorođenčadi i dece na ECMO kojima se većina centara rukovodi (9).

7. Koje su preporuke za monitoring hemostaze kod pedijatrijskih bolesnika na ECMO?

Prema dostupnim preporukama, ni jedan test nije superioran i svaki centar bi trebalo da odredi nivo bilirubina, hemoglobina i triglicerida iznad kojih bi se rezultati smatrali nevalidnim (9,11)

Tabela 4. Testovi hemostaze (10)

Test	Karakteristike	Prednosti	Mane	Stanja koja utiču na rezultat
ACT	“Point of care” Cela krv	Mali uzorak. Jeftin brzo i lako dostupan.	Slabo povezan sa dozama nefrakcioniranog heparina. Slabo korelira sa APTT i anti-Xa inhibicijom.	Postojeća koagulopatija, disfunkcija trombocita, nivo antitrombina, starost, hemodilucija, veličina uzorka, temperatura.
Anti Xa	Lab. test Citratna plazma	Direktno meri efekat heparina na Xa	Skup, zahteva vreme i ekspertizu, nema ulogu u određivanju hemostatskog potencijala.	Hiperbilirubinemija, hemoglobin, hipertrigliceridemija, nivo AT.
APTT	Lab. test Citratna plazma	Jeftin, u širokoj upotrebi, lako dostupan.	Produžen kod neonatusa, slabo korelira sa anti-Xa, često precenjuje aktivnost heparina.	Hiperbilirubinemia, hiperlipidemija, anti-fosfolipidna At, povećan CRP, bolesti jetre, kontaminacija sa nefrakcioniranih heparinom, hemodilucija.
TEG/ROTEM	“Point of care” Cela krv	Mali uzorak krvi, brz i lako dostupan, prikazuje stanje cele hemostaze. vodič za transfuziju.	Nema podataka gornjih i donjih vrednosti za neonatuse.	Reagens i nivo hemoglobina.

1. Nema preporuka za specifični test niti terapijski opseg za monitoring efekta direktnih inhibitora trombina u pedijatrijskoj ECMO.
2. Preporučujemo da svaki centar definiše nivo bilirubina, hemoglobina i triglicerida preko kojeg bi se rezultati testova smatrali nevalidnim.
3. Može se razmotriti kombinacija laboratorijskih testova kada se prati efekat nefrakcioniranog heparina (ACT, aPTT, i/ili ROTEM/TEG u kombinaciji sa antifaktor Xa testom – tabela 4.).

8. Koje su preporuke za sistemsku antikoagulaciju?

1. Ne preporučujemo bivalirudin kao antikoagulant prvog izbora kod dece na ECMO.

2. Ne preporučujemo dodavanje antikoagulantna ili antitrombocitnih lekova nefrakcioniranom heparinu ili direktnim inhibitorima trombina.
3. Preporučujemo antikoagulantnu terapiju tokom pedijatrijske ECMO koja može biti redukovana ili obustavljena kod klinički značajnog krvarenja uz procenu rizika i benefita od stvaranja ugruška u sistemu.
4. Preporučujemo razmatranje uvođenja bivalirudina kao alternative nefrakcioniranom heparinu u posebnim slučajevima u centrima sa iskustvom i adekvatnim monitoringom.

9. Koje su preporuke za transfuziju eritrocita kod pedijatrijskih bolesnika na ECMO?

1. Nema specifičnih indikacija za transfuziju eritrocita.
2. Preporučujemo da se odluka o tranfuziji eritrocita donosi na osnovu kliničkog statusa i globalne procene adekvatnosti dopremanja i potrošnje kiseonika, ne samo na osnovu vrednosti hemoglobina.

10. Koje su preporuke za transfuzija trombocita i plazme kod pedijatrijskih bolesnika na ECMO?

Nema dovoljno dokaza na osnovu kojih bi se odredila specifična vrednost za profilaktičku transfuziju plazme ili trombocita.

1. Nadoknada trombocita kada je broj trombocita $> 100 \times 10^9/L$, može naškoditi pacijentu.
2. Ne preporučujemo profilaktičku transfuziju plazme za korekciju INR-a kada je INR is < 1.5 , nema benefit i može naškoditi pacijentu.
3. Može se razmotriti primena fibrinogena ili krioprecipitata umesto plazme kod dece na ECMO koja imaju nizak nivo fibrinogena za prevenciju krvarenja.

11. Koje su preporuke za monitoring i nadoknadu antitrombina, fibrinogena i von Willebrand faktora?

Nema dovoljno dokaza za rutinski monitoring ili nadoknadu antitrombina u pedijatrijskoj ECMO.

1. Preporučujemo pažljivi monitoring hemostatskih parametara ACT, aPTT, ili anti-Xa i kliničkih znakova krvarenja, tromboze ili neurološkog pogoršanja kada se antitrombin ordinira kao koncentrat ili infuzija plazme.
2. Kod pacijenata na ECMO koji ne krvare razmotriti praćenje nivoa fibrinogena i nadoknadu.
3. Kod pacijenata na ECMO koji krvare, razmotriti praćenje nivoa fibrinogena i nadoknadu do minimalnog nivoa od 150 mg/dL.
4. Kod pacijenata na ECMO koji ne krvare ne preporučuje se rutinski monitoring ili nadoknada von Willebrand faktora ili bilo kog faktora koagulacije.

12. Koje su preporuke za upotrebu antifibrinolitika i topikalnih hemostatika?

1. Treba razmotriti profilaktičku primenu negovedih topikalnih hemostatika za vreme kanulacije u cilju smanjenja krvarenja na mestu kanulacije.
2. Ne preporučujemo primena rekombinantnog faktora VII zbog rizika od tromboze osim u slučajevima životno ugrožavajućeg krvarenja refraktornog na multimodalnu terapiju i resuscitaciju koja je preduzeta u cilju zbrinjavanja faktora koji doprinose krvarenju.
3. Potrebno je razmotriti primenu epsilon aminokapronske i traneksamične kiseline kod dece na ECMO koja krvare ili kod kojih se očekuje ili su u visokom riziku od krvarenja, kao deo multimodalnog terapijskog pristupa.
4. Tokom ECMO razmotriti profilaktičku primenu negovedih topikalnih hemostatika na mesto kanulacije koje aktivno krvari kao deo multimodalnog terapijskog pristupa.

13. Koje su preporuke za pedijatrijske pacijente na ECMO za procedure sa niskim rizikom od krvarenja?

1. Ne preporučujemo rutinska primenu epsilon aminokapronske i traneksamične kiseline kod dece na ECMO koja se podvrgavaju procedurama sa niskim rizikom od krvarenja ali se mogu razmotriti kod dece kod kojih postoji rizik od krvarenja.
2. Kod dece na ECMO koja se podvrgavaju procedurama sa niskim rizikom od krvarenja, rukovoditi se lokanim institucionalnim protokolima za tretman sistemske antikoagulacije i transfuzione terapije.
3. Kod dece na ECMO koja se podvrgavaju procedurama sa niskim rizikom od krvarenja odluku o smanjivanju ili obustavljanju sistemske antikoagulacije donositi individualno u kontekstu procedure i procene rizika od tromboze.
4. Kod dece na ECMO koja se podvrgavaju procedurama sa niskim rizikom od krvarenja razmotriti upotrebu negoveđih topikalnih hemostatika.
5. Kod dece na ECMO koja se podvrgavaju procedurama sa niskim rizikom od krvarenja ne preporučuje se definisanje visokih ciljanih nivoa trombocita i fibrinogena.

14. Koje su preporuke za post-kardiotomisane pedijatrijske bolesnike na ECMO?

1. Preporučujemo korišćenje institucionalnih protokola za tretman sistemske antikoagulacije i transfuzione terapije, pre i posle kardiopulmonalnog bajpasa.
2. Preporučujemo određivanje doze protamina na osnovu aktiviranog vremena zgrušavanja pre početka kardiohirurške procedure dece na ECMO i odlaganja sistemske antikoagulacije do kraja procedure i dok se ne uspostavi hirurška hemostaza i kontrola krvarenja.
3. Tokom post-bajpas ECMO, preporučujemo održavanje trombocita iznad $100 \times 10^9/L$ i fibrinogena iznad 150 mg/dL tokom periproceduralnog perioda (7-11).
4. Ne preporučujemo ordiniranje rekombinantnog faktora VII u post-bajpas periodu zbog rizika od tromboze osim u slučajevima životno ugrožavajućeg krvarenja refraktornog na multimodalnu terapiju i resuscitaciju koja je preduzeta u cilju zbrinjavanja faktora koji doprinose krvarenju.
5. Nema preporuka za rutinsku primenu epsilon aminokapronske i traneksamične kiseline u post-bajpas periodu. Mogu se razmotriti u slučaju krvarenja.
6. U post-bajpas periodu treba razmotriti upotrebu negoveđih topikalnih hemostatika na hirurškom polju koje krvare kao deo multimodalnog terapijskog pristupa.

15. Koje su preporuke za pedijatrijske bolesnike na ECMO za nekaridiohirurške procedure sa visokim rizikom od krvarenja?

1. Razmotriti upotrebu epsilon aminokapronske i traneksamične kiseline.
2. Antifibrinolitike započeti pre procedure, nastaviti tokom procedure i nastaviti minimum 24h nakon procedure uz čestu procenu krvarenja i tromboze.
3. Preporučujemo održavanje nivoa trombocita preko $100 \times 10^9/L$ i fibrinogena preko 150 mg/dL u periproceduralnom periodu.
4. Ne preporučujemo primenu rekombinantnog faktora VII zbog rizika od tromboze osim u slučajevima životno ugrožavajućeg krvarenja refraktornog na multimodalnu terapiju i resuscitaciju koja je preduzeta u cilju zbrinjavanja faktora koji doprinose krvarenju.
5. Razmotriti primenu negoveđih topikalnih hemostatika na hirurškom mestu.

16. Koje su preporuke za periproceduralno krvarenje pedijatrijskih bolesnika na ECMO?

1. Razmotriti smanjenje ili obustavu sistemske antikoagulacije privremeno dok se krvarenje ne zaustavi ili smanji.
2. Razmotriti ciljane nivoe trombocita iznad $100 \times 10^9/L$ i fibrinogena preko 150 mg/dL, dok se krvarenje ne zaustavi ili smanji.
3. Preporučujemo upotrebu institucionalnih protokola za multimodalno lečenje kod periproceduralnog krvarenja.
4. Ne preporučujemo upotrebu rekombinantnog faktora VII u post-bajpas periodu zbog rizika od tromboze osim u slučajevima životno ugrožavajućeg krvarenja refraktornog na multimodalnu terapiju i resuscitaciju koja je preduzeta u cilju zbrinjavanja faktora koji doprinose krvarenju.
5. Razmotriti primenu negoveđih topikalnih hemostatika na hirurškom mestu.
6. Kod refraktornog krvarenja udruženog sa preceudrom, preporučujemo konsultaciju eksperta (intenzivista sa ekspertizom u ECMO, hematologa, transfuziologa, hemato-patologa, itd.).
7. Opravdana je upotreba epsilon aminokapronske i traneksamične kiseline za kontrolu krvarenja kao deo multimodalnog terapijskog pristupa.

17. Koje su preporuke za zbrinjavanje komplikacija (krvarenje i tromboza) kod pedijatrijskih bolesnika na ECMO? (tabela 5)**Tabela 5.** Preporuke za zbrinjavanje krvarenja i tromboze kod dece na ECMO podršci (9)

Mesto krvarenja	Krvarenje	Tromboza
CNS	Klinička procena, nema jasnih preporuka. Mogućnosti: Obustaviti ECMO ili redukovati antikoagulaciju ili održavati trombocite $>100 \times 10^9$.	U slučaju VA ECMO, ako tromb na arterijskoj strani sistema ne može da se ukloni, pratiti neurološki status zbog rizika od moždanog udara
Kardiorespiratorni sistem	Plućnu hemoragiju kod kardiogenog šoka treba proceniti u smislu LA hipertenzije i dekompresije levog srca. U slučaju tamponade sa hemodinamskom nestabilnošću razmotriti perikardiocentezu. Hematoraks: konzervativno ili hirurški ako nema poboljšanja. Razmotriti primenu traneksamične i aminokapronske kiseline u slučaju plućne hemoragije. Ne savetuje se drenaža hemitoraksa dok se ne smanji protok pumpe i oksigenacija.	Razmotriti direktnu trombolizu u slučaju masivne embolije puca, intrakardijalnih i intrakoronarnih tromba. Razmotriti hiruršku trombolizu kod intrakardijalnih tromba.
Gastrointestinalni i genitourinarni sistem	Nema jasnih preporuka. Mogućnosti: endoskopska kauterizacija ili podvezivanje krvnih sudova.	Direktna tromboliza ako je tromb u mokraćnoj bešici.
ECMO oprema	Ako je u pitanju potrošna koagulopatija uzeti u obzir sistem, trombozu i DIK.	Razmotriti zamenu delova sistema ili sistema u zavisnosti od lokalizacije tromba.

Literatura:

1. Kietaihl S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, De Robertis E, Faraoni D, Filipescu DC, Fries D, Godier A, Haas T, Jacob M, Lancé MD, Llau JV, Meier J, Molnar Z, Mora L, Rahe-Meyer N, Samama CM, Scarlatescu E, Schlomp C, Wikkelsø AJ, Zacharowski K. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol.* 2023 Apr 1;40(4):226-304. doi: 10.1097/EJA.0000000000001803. PMID: 36855941.
2. Goobie SM, Faraoni D. Perioperative paediatric patient blood management: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2025 Jan;134(1):168-179.
3. Mantadakis E. Advances in Pediatric Intravenous Iron Therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Jan;63(1):11-6. doi: 10.1002/pbc.25752. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26376214.
4. Muszynski JA, Guzzetta NA, Hall MW, et al. Recommendations on RBC transfusions for critically ill children with nonhemorrhagic shock from the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2018;19(9S):S121-S126.
5. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, Cholette JM, Doctor A, Spinella PC, Steiner ME, Tucci M, Hassan NE, Parker RI, Lacroix J, Argent A, Carson JL, Remy KE, Demaret P, Emeriaud G, Kneyber MCJ, Guzzetta N, Hall MW, Macrae D, Karam O, Russell RT, Stricker PA, Vogel AM, Tasker RC, Turgeon AF, Schwartz SM, Willems A, Josephson CD, Luban NLC, Lehmann LE, Stanworth SJ, Zantek ND, Bunchman TE, Cheifetz IM, Fortenberry JD, Delaney M, van de Watering L, Robinson KA, Malone S, Steffen KM, Bateman ST; Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI); Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet), and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018 Sep;19(9):884-898.
6. Nemergut ME, Haile DT, Mauermann WJ, et al. Chapter 20: Blood Conservation and Transfusion Medicine. In: Davis PJ, Cladis FP, eds. *Smith's Anesthesia for Infants and Children.* 9th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017: 399-422.
7. Tugba Erdil, Frithjof Lemme, Alexander Konetzka, Anna Cavigelli-Brunner et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in pediatrics. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;8(1):109-115.
8. Heidi J. Dalton, Ron Reeder, Pamela Garcia-Filion, Richard Holubkov et al. Factors Associated with Bleeding and Thrombosis in Children Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2017; 196(6): 762-771.
9. Peta M. A. Alexander, Melania M. Bembea, Katherine Cashen, Ira M. Cheifetz, et al. Executive Summary: The Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Anticoagulation Collaborative (PEACE) Consensus Conference *Pediatric Critical Care Medicine.* 2024;25(7):643-675.
10. Valeria Cortesi, Genny Rafaeli, Giacomo S. Amelio, et al. Hemostasis in neonatal ECMO. *Frontiers in Pediatrics.* 2022; doi: 10.3389/fped.2022.988681
11. Ozment CP, Scott BL, Bembea MM, Spinella PC. Pediatric ECMO(PediECMO) subgroup of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network and the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). Anticoagulation and transfusion management during neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation: a survey of medical directors in the United States. *Pediatr Crit Care Med.* 2021;22:530-41.