



Radna skupina:  
Dr. Matea Bogdanović Dvorščak  
Doc. dr. sc. Mladen Carev  
Dr. Sanja Konosić  
Prof. dr. sc. Slavica Kvolik  
Prof. dr. sc. Višnja Majerić Kogler  
Prim. dr. Jadranko Sokolić  
Dr. Mladen Širanović  
Prof. dr. sc. Silva Zupančić Šalek

# PREPORUKE ZA LIJEČENJE KOAGULOPATIJE U KIRURŠKIM STRUKAMA



Hrvatsko društvo za anesteziologiju i intenzivno liječenje  
Croatian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine



**octapharma**  
For the safe and optimal use of human proteins

Zagreb, 2016.



Radna skupina:  
Dr. Matea Bogdanović Dvorščak  
Doc. dr. sc. Mladen Carev  
Dr. Sanja Konosić  
Prof. dr. sc. Slavica Kvolik  
Prof. dr. sc. Višnja Majerić Kogler  
Prim. dr. Jadranko Sokolić  
Dr. Mladen Širanović  
Prof. dr. sc. Silva Zupančić Šalek

# PREPORUKE ZA LIJEČENJE KOAGULOPATIJE U KIRURŠKIM STRUKAMA



Hrvatsko društvo za anesteziologiju i intenzivno liječenje  
Croatian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine



**octapharma**

For the safe and optimal use of human proteins

Zagreb, 2016.



# SADRŽAJ

1. Uvodne napomene.....	7
2. Dokazi i stupanj preporuke .....	7
3. Masivno krvarenje – patofiziološke napomene .....	8
4. Dijagnostika poremećaja koagulacije i uloga koagulacijskog testiranja u masivnom krvarenju.....	11
5. Farmakološka sredstva u liječenju poremećaja koagulacije.....	12
5.1. Uvod.....	12
5.2. Prikaz farmakoloških sredstava koja se koriste za smanjenje krvarenja .....	12
5.2.1. Antifibrinolitici – lizinski lijekovi .....	12
5.2.2. Protamin .....	14
5.2.3. Desmopresin .....	15
5.2.4. Fibrinogen.....	16
5.2.5. rFVIIa .....	16
5.2.6. PCC (koncentrat protrombinskog kompleksa) .....	18
5.2.7. Lokalni hemostiptici .....	19
5.3. Perioperacijski postupak u bolesnika koji koriste lijekove s djelovanjem na zgrušavanje .....	20
5.3.1. Uvod .....	20
5.3.2. Antitrombocitni lijekovi .....	21
5.3.3. Antikoagulacijski lijekovi .....	25
5.3.4. Noviji antikoagulacijski lijekovi (NOA) .....	34
5.3.5. Antitrombotsko liječenje u kirurgiji oka .....	37
6. Liječenje masivnog krvarenja u politraumatiziranog bolesnika .....	40
7. Liječenje masivnog krvarenja u ginekologiji i porodništvu .....	42
7.1. Krvarenje u ginekologiji .....	42
7.2. Krvarenje u porodništvu .....	42
8. Liječenje masivnog krvarenja u kardiokirurgiji.....	44
9. Masivno krvarenje u neurokirurgiji.....	46

9.1. Patofiziologija razvoja koagulopatije u neurotraumi.....	46
9.2. Dijagnostički pristup .....	48
10. Specifičnosti koagulacijskog poremećaja u transplantacijskoj medicini te smjernice za liječenje .....	49
10.1. Specifičnosti koagulacijskog poremećaja u transplantaciji jetre ....	49
10.1.1. Patofiziologija koagulopatije u bolestima jetre.....	49
10.1.2. Perioperacijski poremećaji koagulacije tijekom transplantacije jetre OLT (“orthotopic liver transplantation”)...50	
10.2. Transplantacija bubrega i gušterače .....	55
10.3. Transplantacija srca .....	56
11. Specifičnosti koagulacijskih poremećaja u elektivnoj kirurgiji .....	57
11.1. Specifičnosti koagulacijskih poremećaja u elektivnoj kirurgiji jetre i žučnih vodova.....	57
11.2. Specifičnosti koagulacijskog zbrinjavanja u elektivnoj kirurgiji želuca i crijeva .....	58
12. Završne preporuke za liječenje bolesnika s masivnim krvarenjem .....	58
13. Literatura .....	61

# 1. UVODNE NAPOMENE

Nove spoznaje o patofiziologiji koagulacijskih poremećaja u kirurgiji, a posebno u traumatologiji i porodništvu, nalažu nove pristupe dijagnostici i liječenju.

Svrha je izrade ovih smjernica iznijeti suvremena znanja o tom problemu potkrijepljena kvalitetnim dokazima te omogućiti liječniku lakše integriranje stečenog znanja u kliničku praksu.

Smatramo da će primjena ovih smjernica poboljšati učinkovitost i kvalitetu liječenja bolesnika te smanjiti uporabu nedokazanih, neodgovarajućih i neracionalnih postupaka u kliničkoj praksi.

Kliničke smjernice pisane su stručno korektno, praktično, a svi lijekovi i terapijski modaliteti navedeni u smjernicama dostupni su u našem zdravstvenom sustavu, sastavni su dio specijalističke edukacije i kliničke rutine te s tog aspekta ne postoji ograničenje za njihovo usvajanje i provođenje u praksi.

7

## 2. DOKAZI I STUPANJ PREPORUKE

Preporuke za liječenje masivnog krvarenja u kirurškim strukama temelje se na smjernicama Europskog društva za anesteziologiju tiskanima 2013. godine te je, u skladu s time, radna skupina za izradu ovih preporuka prihvatila stupnjeve preporuka i jačinu dokaza. Razina dokaza i jačina preporuke u daljnjem tekstu svrstavat će se kao:

### **Stupanj preporuke**

Stupanj **A** – konzistentni rezultati randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja.

Stupanj **B** – nekonzistentni rezultati randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja ili rezultati samo jedne randomizirane kliničke studije.

Stupanj **C** – opservacijske studije s čvrstim rezultatima (klinička opažanja).

### **Razina (jačina) dokaza**

Razina **1** – korist je pouzdano veća od rizika.

Razina **2** – korist nije pouzdano veća ili je manja od rizika.

Preporuka **A**, razina dokaza 1 – zaključci utemeljeni na najvišoj 1. razini dokaza, dobiveni iz randomiziranih kliničkih ispitivanja, s konzistentnim rezultatima koji su izravno primjenjivi na ciljanu populaciju.

Pojedinačna randomizirana ispitivanja s kontrolom nisu smatrana dokazima najviše razine te su svrstana u preporuke stupnja B.

Preporuke **B**, razina dokaza 1 – zaključci utemeljeni na 1. razini dokaza iz randomiziranih kliničkih ispitivanja s manje konzistentnim rezultatima (ograničenim brojem ispitanika ili drugim metodološkim poteškoćama), a mogu se izravno prenijeti na ciljnu populaciju.

Osim toga, preporuke stupnja B temelje se na 1. razini dokaza dobivenih iz randomiziranih kliničkih ispitivanja s kontrolom koji su iz različitih skupina ispitanika ekstrapoliranih na ciljnu populaciju.

Preporuka **C**, razina dokaza 2 – zaključci se temelje na 2. razini dokaza iz kvalitetno provedenih opservacijskih studija (klinička opažanja) čiji su se rezultati podudarali, a mogu se izravno primijeniti na ciljnu populaciju.

Izostanak preporuke za primjenu određene metode ne mora značiti da je ta metoda neefikasna, nego može ukazivati na nedostatak dokaza o učinkovitosti metode utemeljenih na kvalitetnim studijama koje bi potvrdile njezin učinak.

### 3. MASIVNO KRVARENJE – PATOFIZIOLOŠKE NAPOMENE

Masivno krvarenje zbog hipovolemije ugrožava adekvatnu opskrbu organa i tkiva krvlju te, zbog brzog razvoja anemije, znatno umanjuje kapacitet krvi za prijenos kisika.

Smatra se da je 20 – 30 % osnovne aktivnosti pojedinog faktora dostatno za adekvatnu hemostazu.

- Patofiziološki mehanizmi razvoja koagulopatije su: dilucija, potrošna koagulopatija, hiperfibrinoliza, hipotermija, acidoza i hipokalcemija, hipoperfuzijska/reperfuzijska ozljeda tkiva, različiti komorbiditeti (bolesti jetre, određena stanja u ginekologiji/porodništvu, uremija) te upotreba antiagregacijskih ili antikoagulacijskih lijekova u sprječavanju i liječenju kardijalnih, vaskularnih i neuroloških bolesti.



*Circulus vitiosus* uzrokovan opsegom ozljede tkiva (“injury severity score” > 25), progresivnim razvojem hipotermije (< 34 °C), razvojem celularnog šoka (pH < 7) te protrahiranom hipotenzijom prediktor je vitalno ugrožavajuće koagulopatije.

Osnovni čimbenici razvoja koagulopatije u masivnoj transfuziji su:

1. smanjena čvrstoća ugruška zbog nedostatka fibrinogena (rana pojavnost) i trombocitopenija
2. poremećena stabilnost ugruška zbog hiperfibrinolize i nedostatka faktora XIII (kasnija pojavnost)
3. produženo formiranje ugruška zbog nedostatka ostalih faktora koagulacije.

### **Preporuke:**

1. Preporučujemo izbjegavanje hipervolemije u bolesnika izazvane davanjem kristaloidnih ili koloidnih otopina u svrhu poboljšanja srčanog predopterećenja. **1B**

2. Preporučujemo pravodobnu i agresivnu stabilizaciju srčanog izbačaja u bolesnika tijekom kirurškog zahvata. **1B**

3. Preporučujemo da ciljne vrijednosti hemoglobina u krvi bolesnika tijekom aktivnog krvarenja budu između 70 – 90 g/l. **1C**

4. Preporučujemo inspiracijsku frakciju kisika držati visokom (ali ne višom od 26,7 kPa, odnosno 200 mmHg) da bi se spriječila arterijska hipoksemija u bolesnika koji krvare. **1C**

5. Preporučujemo održavanje perioperacijske normotermije bolesnika. T > 35 °C **1B**

6. Savjetujemo moguću primjenu rFVIIa u liječenju bolesnika sa znatnom hipotermičkom koagulopatijom. **2C**

7. Preporučujemo održavanje normalnog pH krvi bolesnika. U bolesnika u kojih je došlo do razvoja acidoze preporučujemo korekciju acidoze, pH > 7,2. **1C**

8. Preporučujemo primjenu rFVIIa samo uz istodobnu korekciju acidoze. **1C**

9. Preporučujemo primjenu kalcija tijekom masivne transfuzije ako je koncentracija Ca<sup>2+</sup> niska radi održavanja normokalcemije ≥ 0,9 mmol/l. **2B**

## **Općeprihvaćena načela sprječavanja i liječenja bolesnika s masivnim krvarenjima**

Spriječiti nastup masivnog krvarenja, što uključuje:

- a) prijeoperacijsku procjenu bolesnika:
  - osobna, obiteljska i socijalna anamneza
  - detaljan fizikalni pregled
  - kontrola laboratorijskih nalaza (uz izbjegavanje gubitaka krvi i provođenje nepotrebnih pretraga)
- b) koncentrirano i stručno izvođenje kirurških zahvata.

### **Važne napomene:**

- Početno liječenje (resuscitacija) bolesnika s masivnim krvarenjem obično počinje davanjem većih (ili velikih) količina kristaloida i preparata odvojenih eritrocita.
- Primjena velikih količina kristaloida neovisni je čimbenik koji prati povećan volumen krvarenja i smanjuje preživljavanje bolesnika.
- Poremećaj zgrušavanja udružen s masivnim krvarenjem dodatno povisuje smrtnost bolesnika.
- Brzi tretman početnih smetnji zgrušavanja poboljšava preživljavanje bolesnika.
- Rano davanje plazme u resuscitaciji može dovesti do smanjenja razvoja koagulopatije u bolesnika.
- Primjena krvi i krvnih preparata (plazme i trombocita) često dovodi do komplikacija u bolesnika s masivnim krvarenjem.

## 4. DIJAGNOSTIKA POREMEĆAJA KOAGULACIJE I ULOGA KOAGULACIJSKOG TESTIRANJA U MASIVNOM KRVARENJU

Dijagnoza akutnog poremećaja koagulacije u bolesnika s masivnim krvarenjem temelji se na kombinaciji kliničkih pokazatelja i rezultata laboratorijskog testiranja.

### PRVA RAZINA TESTIRANJA HEMOSTAZE (PRETRAGE PROBIRANJA HEMOSTAZE)

Protrombinsko vrijeme (PV)  
Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)  
Koncentracija fibrinogena (Fbg)  
Trombinsko vrijeme (TV)  
Broj trombocita

### DRUGA RAZINA TESTIRANJA HEMOSTAZE

Određivanje funkcionalnih aktivnosti pojedinih faktora zgrušavanja (FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI i FXIII)  
Testovi funkcije trombocita

### TREĆA RAZINA TESTIRANJA HEMOSTAZE

Određivanje prisutnosti inhibitora zgrušavanja  
Određivanje koncentracije antigenih komponenti pojedinih faktora

11

Pretrage probiranja hemostaze određuju se i ponavljaju u bolesnika s akutnim poremećajem zgrušavanja i masivnim krvarenjem, no nisu uvijek korisne u neposrednom liječenju i praćenju bolesnika. Primjedbe su vezane uz sporost procesa (transport uzorka krvi, priprema uzorka krvi, postupak izrade testa i izvještaj rezultata), a da bi bile kliničke upotrebljive u akutnoj situaciji.

“Point-of-care testing” (POCT), testiranje uz krevet ili blizu bolesnika, testiranje je koje brzo daje rezultate i time znatno poboljšava skrb o bolesnicima, napose o onima koji su vitalno ugroženi masivnim krvarenjem. Koristi se u hitnim službama, operacijskim salama, laboratorijima itd. Takvi su testovi prisutni u hematologiji i u hemostazi. U hemostazi su: određivanje protrombinskog vremena (PV), određivanje INR-a, određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV), određivanje aktiviranog vremena zgrušavanja (ACT), modifikacije trombinskog vremena (TV), funkcije trombocita, D-dimeri i viskoelastični testovi zgrušavanja.

Viskoelastični testovi zgrušavanja, koji su također POC testovi, smanjuju potrebu za transfuzijom i ciljano usmjeravaju hemostatsku terapiju. Daju brzu informaciju u globalnom zgrušavanju u punoj krvi s grafičkim prikazom.

zom razvoja i stabilnosti ugruška. Najčešće se koriste u praćenju transplancija jetre, kardijalnoj kirurgiji, traumi i opstetriciji. Dva najčešća testa u kliničkoj primjeni su: tromboelastografija (TEG) i rotacijska tromboelastometrija (ROTEM). Za razliku od standardnih koagulacijskih testova evaluiraju kinetiku cijelog procesa zgrušavanja, od početnog stvaranja ugruška, polimerizacije fibrina do konačne stabilnosti ugruška. Ti dinamički testovi daju sliku međusobne interakcije plazme, krvnih stanica i trombocita i odraz su situacije *in vivo*, što nam standardni testovi zgrušavanja ne omogućuju. Danas postoje algoritmi liječenja traumatiziranog bolesnika s masivnim krvarenjem zasnovani na ROTEM testiranju.

## 5. FARMAKOLOŠKA SREDSTVA U LIJEČENJU POREMEĆAJA KOAGULACIJE

12

### 5.1. Uvod

Perioperacijsko krvarenje nastaje zbog višestrukih uzroka (fibrinoliza, aktivacija upalnih putova, potrošnja faktora koagulacije, dilucija, hipotermija i razni kirurški čimbenici). Uz standardni transfuziološki pristup osnovu liječenja poremećaja zgrušavanja krvi čini prokoagulantno farmakološko liječenje, koje je važan dio multimodalnog liječenja, a sve s ciljem smanjenja krvarenja i transfuzije krvnih derivata. Farmakološka sredstva djeluju tako da sprječavaju ili otklanjanju specifične poremećaje nazočne kod koagulopatije. Međutim, u posljednje vrijeme znakovit uzrok krvarenja čini i perioperacijska uporaba lijekova koji nemaju uvijek točno utvrđen protokol reverzije. Mnogi bolesnici uzimaju lijekove koji znatno djeluju na zgrušavanje krvi, a najčešće radi smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta (engl. MACE = “major adverse cardiovascular events”) ili tromboembolijskih komplikacija. Oni se podvrgavaju elektivnim, semielektivnim i hitnim kirurškim zahvatima koji mogu dovesti do povećanoga krvarenja i potreba za transfuzijama krvi i derivata. S druge strane, nagli prekid uzimanja tih lijekova mogao bi dovesti do velikih kliničkih problema u tih bolesnika.

### 5.2. PRIKAZ FARMAKOLOŠKIH SREDSTAVA KOJA SE KORISTE ZA SMANJENJE KRVARENJA

#### 5.2.1. ANTIFIBRINOLITICI I LIZINSKI LIJEKOVI

Postoje dva preparata: epsilon-aminokapronska kiselina (EACA) i traneksamična kiselina (TXA). Oni kompetitivno inhibiraju aktivaciju plazminogena u plazmin, enzima koji razgrađuje fibrinske ugruške, fibrinogen i ostale proteine plazme. TXA se više koristi i bolje je istražena nego EACA, ali EACA

se može davati ako TXA nije dostupna. Kao velik dokaz učinkovitosti TXA navodi se CRASH-2 studija s više od 20 000 uključenih bolesnika u 20 zemalja. Davanje 2 gr TXA (1 g iv bolus + 1 g kroz 8 h) znatno je smanjilo smrtnost u odnosu na placebo (14,5 % vs 16 %). Antifibrinolitici se daju:

- kod politraume
- perioperacijski kod dokazane fibrinolize
- profilaktički u kardijalnoj kirurgiji kod operacija s izvantjelesnim krvotokom (“cardiopulmonary bypass”, CPB).

### Preporuke:

- TXA bi se trebala dati bolesnicima u traumi koji krvare ili postoji rizik od znatnoga krvarenja i to što je ranije moguće – unutar 3 sata od ozljede – jer se smatra da bi kasnije davanje moglo biti neučinkovito.
- Preporučujemo min. udarnu dozu od 1 g iv (kroz 10 minuta) koju slijedi infuzija 1 g/8 h. Moguće je i davanje većih udarnih doza (do 25 mg/kg) s dodatnom kontinuiranom infuzijom ili bez nje.
- U perioperacijskom periodu TXA je vrlo djelotvorna kod velikih kirurških zahvata (ortopedija, kardiokirurgija, resekcija i transplantacija jetre, postpartalno krvarenje); smanjuje perioperacijski gubitak krvi i potrebu za transfuzijom;
  - ◇ doziranje 20 – 25 mg/kg; ona se po potrebi može ponoviti ili je može slijediti kontinuirana infuzija 1 – 2 mg/kg/h; preporučujemo preemptivno davanje
  - ◇ najveća korist od TXA je u kardiokirurgiji, gdje je vrlo učinkovita, pa je preporuka da se u svih kardiokirurških bolesnika (niskoga, srednjega i visokoga rizika) treba razmotriti davanje TXA ili EACA
    - bolusi 2 – 10 g prije sternotomije ili raspon 20 – 150 mg/kg
    - dodatna opcija: TXA topički u prsni koš da bi se smanjilo krvarenje nakon aortokoronarnog premoštenja (“coronary artery bypass grafting”, CABG) (1 g u 100 ml 0,9 % NaCl).
  - ◇ u ginekologiji se, kod opstetrijskog krvarenja, savjetuje davanje TXA, kao i kod antepartalnog krvarenja (abrupcija, *placenta praevia*); TXA se može dati i 10 – 20 minuta prije carskoga reza
  - ◇ u ortopedskoj kirurgiji TXA se može davati kod totalne artroplastike kuka i koljena te kod velike kirurgije kralježnice; međutim, u nekih bolesnika TXA može dovesti do hiperkoagulabilnoga stanja (venska tromboembolija (VTE) u anamnezi, žene, prijelomi kuka, tumor, visoka dob) pa se preporučuje individualna procjena davanja TXA.

- Ostale aplikacije antifibrinolitika:
  - ✧ kod von Willebrandove bolesti u kombinaciji s desmopresinom
    - iv ili per os EACA 4 – 5 g, zatim 1 g/h, dok krvarenje ne prestane ili 5 – 7 dana poslijeoperacijski
    - TXA iv 10 mg/kg svakih 12 sati
  - ✧ kod bolesnika na antagonistima vitamina K (VKA), a koji imaju terapijski INR, koristi se TXA per os i lokalno kod manjih dentalnih zahvata (pri tome se VKA ne prekidaju)
  - ✧ moguća je i lokalna primjena posebno za krvarenje iz sluznica ili kod prevencije krvarenja nakon vađenja zuba (kod rijetkih poremećaja krvarenja)
  - ✧ moguće je i adjuvantno davanje kod hemofilije.

### **Važne napomene:**

- Postoji neujednačen raspon doza. Zasad nema studije koja bi uspoređivala bolus ili kontinuirano davanje; nisu definirane ni sigurne maksimalne doze.
- Moguća je povezanost između visokih doza TXA i neurološke disfunkcije, osobito u kardiokirurških bolesnika.
- Kod krvarenja u bolesnika u jedinici intenzivnoga liječenja treba biti oprezan s davanjem ovih lijekova dok se ne isključi sepsa i/ili diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK).
- Naglasiti važnost lokalne primjene (tamponi namočeni u TXA) ili pri dentalnim zahvatima.
- Kod izolirane kraniotraume potrebni su novi podaci da bi se utvrdio mogući učinak TXA; zasad ne preporučujemo davanje TXA.
- Antifibrinolitici su učinkoviti i financijski opravdani jer smanjuju potrebe za transfuzijom, a ne povećavaju incidenciju duboke venske tromboze. Osobito se preporučuju u zemljama s ograničenim financijskim izvorima. Nemaju ozbiljnijih nuspojava, iako se kao moguće nuspojave TXA navode poslijeoperacijske konvulzije kod uporabe TXA za vrijeme hipotermijskoga cirkulacijskog aresta (pojava konvulzija ovisi o dozi).

### **5.2.2. PROTAMIN**

Protamin je polipeptid koji sadrži otprilike 70 % argininskih ostataka, a koristi se za reverziju učinka heparina. Vrlo je važno ispravno doziranje jer premala doza ostavlja rezidualni heparin, a prevelika može i sama poremetiti zgrušavanje krvi zbog antitrombocitnoga učinka. Najčešća uporaba je u

kardiokirurgiji. Obično postoji fiksirani omjer količine protamina za reverziju heparina (1 – 1,3). Budući da se dio heparina i sam eliminira, neki bolesnici su očito izloženi višku protamina koji i sam može dovesti do koagulopatije. S druge strane, nakon visokih doza heparina i reverzije moguć je tzv. heparin rebound učinak 2 – 3 sata kasnije, pri čemu je korisno dati 5 – 25 mg dodatnoga protamina.

Protamin može imati izražene nuspojave; to su ponajprije hipotenzija, potom plućna vazokonstrikcija i anafilaksija. Čini se da su te komplikacije izraženije u dijabetičara na inzulinu (koji sadrži protamin), u bolesnika s vazektomijom, sklonosti alergijama, ali i u onih koji u anamnezi imaju ranije izlaganje protaminu.

### **Preporuke:**

- Indikacije: reverzija heparina (nefrakcioniranog i niskomolekulskog).
- Doziranje 1 do 1,3 mg/100 IU heparina.
- Davati polagano (maksimalno 5 mg/min), računati na komplikacije, ne davati jako velike doze, preferira se davanje u perifernu umjesto središnju venu.

15

### **5.2.3. DESMOPRESIN**

Desmopresin (DDAVP, Minirin) je V2 analog vazopresina (antidiuretskoga hormona). Potiče oslobađanje von Willebrandova faktora (vWF) iz endotelnih stanica. Znatno (2 – 5 puta) povisuje koncentracije vWF-a i FVIII u plazmi, s vrlo dobrim rezultatima u kirurških bolesnika. Moguće nuspojave desmopresina su tahifilaksija i hiponatremija, rijetka je arterijska tromboza i konvulzije u djece. Ne preporučuje se rutinska uporaba u bolesnika s traumom koji krvari. Moguća je i intranazalna primjena 3 µ/kg (Minirin sprej).

### **Preporuke:**

- U dozi od 0,3 µg/kg (50 ml 0,9 % NaCl) kroz 20 – 30 minuta za prevenciju krvarenja u bolesnika s von Willebrandovom bolešću; ova se doza može ponoviti svakih 12 – 24 sata:
  - ✧ može se kombinirati s vWF-om kod vWD-a
  - ✧ može se kombinirati s antifibrinolitikom kod oralne kirurgije u blagom do srednje teškoj vWD-u.
- Kao slaba preporuka:
  - ✧ kod bolesnika s traumom koji su uzimali ASK (acetilsalicilatna kiselina) i/ili klopidogrel: 0,3 µg/kg
  - ✧ disfunkcija trombocita u uremičkih bolesnika

- ✧ kod nasljednih poremećaja trombocita
- ✧ moguća uporaba u rijetkih poremećaja krvarenja (deficit FXI).

#### 5.2.4. FIBRINOGEN

Uloga fibrinogena u zgrušavanju je golema, a niske razine fibrinogena snažan su prediktor za krvarenje. Kad se liječi poremećaj zgrušavanja krvi, razine fibrinogena obvezno moraju biti veće od 2 g/l. Nadoknada fibrinogena na temelju viskoelastičnih metoda (TEG) preferira se u odnosu na vrijednosti u krvi dobivene iz laboratorija. Fibrinogen se može nadoknaditi krioprecipitatom i svježe smrznutom plazmom (SSP), no mogući su klinički problemi, kako zbog prijenosa virusa, tako i zbog velikog opterećenja volumenom. U Europi je dostupan preparat tvrtke CSL Behring Haemocomplettan® P (pojedinačna doza sadrži 1 ili 2 g fibrinogena).

#### Preporuke:

- Dati koncentrat fibrinogena (ili krioprecipitat) ako je znatno krvarenje praćeno funkcionalnim znakovima deficita fibrinogena (TEG/ROTEM < 10 – 12 mm, A10 < 7 mm) ili razinama u plazmi < 1,5 – 2 g/l.
- Početna doza koncentrata fibrinogena trebala bi biti 3 – 4 g, a krioprecipitata 50 mg/kg, što je otprilike ekvivalent 15 – 20 pojedinačnih doza.
- Koncentrati fibrinogena imaju prednost u odnosu na krioprecipitat jer imaju standardnu količinu fibrinogena, poboljšanu učinkovitost, a i brže su spremni za uporabu; uza to, nema rizika od prijenosa patogena i imunološki posredovanih komplikacija.
- U kardijalnoj kirurgiji: uz POC testiranje trebao bi se upotrebljavati u kompleksnoj kardijalnoj kirurgiji; moguće je i prijeoperacijsko profilaktičko davanje.

#### 5.2.5. rFVIIa

Rekombinantna tehnologija je metoda koja čini određene proteine selektivnim upravo za hemostazu. Rekombinantni ljudski faktor VIIa potiče hemostazu tako da aktivira vanjski put kaskade zgrušavanja, tj. novonastali kompleks, tkivni faktor-FVIIa, aktivira FX i posljedično nastaje manja količina trombina. Ta manja količina trombina aktivira trombocite i kofaktore te slijedi kasnije stvaranje većih količina trombina. K tome, u početnoj fazi aktivira se i FIX, koji također djeluje prokoagulantno.



### **Utvrđene indikacije:**

- hemofilija
- Glanzmanova trombastenija – doza 90 µg/kg neposredno prije operacije, ponavlja se svaka 2 h kroz 12 h, a tada svaka 3 – 4 h dok rizik od krvarenja ne prođe
- nasljedni deficit FVII – preporučuje se 20 – 25 µg/kg svakih 4 – 6 h
- neki rijetki poremećaji krvarenja (nasljedni manjak FXI, FV).

### **Razmotriti „off label“ uporabu (uporaba mimo službeno odobrenih indikacija)**

- kod “krvarenja koje ugrožava život”, tj. u slučaju masivnog krvarenja koje ne odgovara na standardne intervencije, kao što su kirurški zahvat, intervencijski radiološki postupci te primjena krvnih preparata (deplazmatiziranih eritrocita, koncentrata trombocita, svježe smrznute plazme, krioprecipitata/fibrinogena te antifibrinolitika)

17

### **Kod davanja rFVIIa potrebna je:**

- Korekcija teške acidoze, hipotermije i hipokalcemije
  - ✧ prije davanja, pH treba biti > 7,2, trombociti > 50, a fibrinogen > 1,5 – 2 g/l
- Optimalna doza je 90 – 120 µg/kg, a po potrebi je treba ponoviti.

### **Uporabu ograničiti samo na određene indikacije jer učinkovitost rFVIIa u smanjenju transfuzije i smrtnosti izvan njih nije dokazana, a rizik od arterijske tromboembolije je vrlo velik, kao i troškovi:**

- Kod masivnoga krvarenja samo kao zadnja mjera, nakon neuspjeha svih ostalih opcija (rodbinu treba upozoriti da je bolesnik dobio rFVIIa izvan službeno odobrenih indikacija)! Ne bi se trebao davati rutinski ili profilaktički.
- Isto vrijedi i za kardijalnu kirurgiju; nakon što su sve mjere iscrpljene kod najtežih krvarenja.
- Ipak, imati ga uvijek u pričuvi.

## 5.2.6. PCC (KONCENTRATI PROTROMBINSKOG KOMPLEKSA)

To su koncentracije koagulacijskih faktora, najčešće FII, FVII, FIX, FX u varijabilnim koncentracijama. U Europi su najpoznatiji Octaplex (Octapharma, Beč, Austrija) i Beriplex P/N (CSL Behring, Marburg, Njemačka), dok je u SAD-u nedavno registriran pripravak Kcentra (CSL Behring). Ostali dostupni preparati su FEIBA, Profilnin i Bebulin, koji uglavnom sadrže FIX, ali imaju samo 3 faktora. Danas se preferiraju oni koji sadrže sva 4 koagulacijska faktora ovisna o vitaminu K, kao i prirodne antikoagulanse antitrombin i aktivirani protein C (Octaplex, Beriplex). PCC-i dovode do najbrže korekcije INR-a, imaju znatno manji infuzijski volumen, ne trebaju uzimanje krvi za interakciju prije aplikacije, a tretirani su tako da su virusi inaktivirani. Specifična aktivnost PCC-a najčešće se izražava kao aktivnost FIX. Primjerice, specifična aktivnost za Octaplex je 25 IU/ml, pri čemu je 1 IU koagulacijske aktivnosti ekvivalentna količini u 1 ml normalne ljudske plazme; uobičajeno pakiranje Octaplexa sadrži 500 IU FIX i varijabilnu količinu ostalih faktora (140-760 IU).

18

### Preporuke:

- Hitna reverzija oralnih antikoagulanasa ovisnih o vitaminu K; PCC treba dati odmah, zajedno s vitaminom K (doza ovisi o razini INR-a i težini bolesnika). Tablica 1.
  - ✧ Djeluje nakon 10 minuta. Preporučuje se odrediti INR 15 minuta nakon davanja PCC-a.
  - ✧ Pojedinačna doza ne smije prijeći 3000 IU, preporučena brzina infuzije trebala bi biti 3 ml/min iako su opisani i trostruko brži režimi davanja bez komplikacija.

Tablica 1. Preporučene doze PCC-a za reverziju oralnih antikoagulanasa (primjer za Octaplex)

ALGORITAM - CILJ: INR < 1,5			
Masa (kg)	INR < 2	INR 2 - 3	INR > 3
40 - 60	500 IU	1000 IU	1500 IU
60 - 90	1000 IU	1500 IU	2000 IU
> 90	1500 IU	2000 IU	2500 IU

- U bolesnika s krvarenjem koji ima TEG / ROTEM dokaz usporenoga započinjanja koagulacije (produljeni CT – “clotting time”).
- U bolesnika koji nisu na oralnim antikoagulansima, a kod povećane tendencije krvarenju (20 – 30 IU/kg).
- U bolesnika s hemofilijom A koji imaju inhibitore – daju se aktivirani PCC-i (npr. FEIBA).
- Razmotriti primjenu kod akutnoga kirurškoga krvarenja u sljedećih bolesnika:
  - ✧ novorođenčad
  - ✧ teška malnutricija
  - ✧ bolesti jetre
- Kardiokirurgija: može biti koristan kod teških krvarenja nakon što su iscrpljene standardne mjere.

- **Ciljno vođena terapija fibrinogenom i/ili PCC-ima može smanjiti troškove transfuzije u traumatiziranih i kardiokirurških bolesnika, kao i kod transplantacije jetre.**
- **Mogući povećani rizik od trombotskih komplikacija treba odvagnuti nasuprot potrebi za brzom i učinkovitom korekcijom koagulopatije; stoga se tromboprofilaksa preporučuje u svih bolesnika koji su dobili PCC, a čim je uspostavljena kontrola krvarenja.**
- **Izolirani nalaz produljenog PV/INR-a nije indikacija za PCC, osobito u kritičnih bolesnika.**

### 5.2.7. LOKALNI HEMOSTIPTICI

Iako je glavni tretman krvarenja kirurški, radiološki te pomoću krvnih pripravaka i drugih lijekova, lokalni hemostatici mogu imati važnu adjuvantnu ulogu. Na tržištu postoji niz pripravaka. Često se navodi dobro djelovanje fibrinskoga ljepljiva (“fibrin glue”), a koje se sastoji od fibrinogena, trombina i drugih dodataka koji se mogu aplicirati na ranu da bi se stvorio ugrušak. Postoje još gelatinske spužve (Gelfoam), Surgicel i Oxycel – oksidirane celuloze koje djeluju kao Gelfoam, Avitene – mikrofibrilarni kolagen iz bikovske kože, razne kolagenske spužve – bikove Ahilove tetive ili koža te BioGlue (kardijalna kirurgija, glutaraldehidna komponenta koja povezuje proteine da bi fiksirali tkiva na koje se daje) te trombinski preparati.

## 5.3. PERIOPERACIJSKI POSTUPAK U BOLESNIKA KOJI KORISTE LIJEKOVE S DJELOVANJEM NA ZGRUŠAVANJE KRVI

### 5.3.1. Uvod

U današnje vrijeme mnogi bolesnici koji dolaze na kirurški zahvat, bilo elektivni ili hitni, koriste lijekove koji djeluju na zgrušavanje krvi. Većina ovih lijekova znatno povećava perioperacijsko krvarenje. Međutim, i nagli prekid uzimanja ovih lijekova može dovesti do ozbiljnih trombotskih komplikacija. Stoga treba imati algoritme postupanja za razne skupine ovih lijekova.

Antitrombocitni lijekovi (APA) osnova su za sekundarnu prevenciju kod koronarne bolesti, infarkta miokarda, miokardne revaskularizacije, potom kod cerebrovaskularne bolesti (prolazna ishemijska ataka (TIA), cerebrovaskularni inzult (CVI)) i periferne arterijske bolesti. Mnogi bolesnici zahtijevaju nekoliko antitrombocitnih lijekova istodobno. Minimum dvojne antitrombocitne terapije nakon implantacije BMS stenta je 1,5 mjeseci, nakon DES stenta 12 mjeseci, katkad i više. Prerano ukidanje antitrombocitne terapije može dovesti do tromboze stenta i drugih teških kardiovaskularnih događanja.

Antikoagulantno liječenje provodi se za 3 glavne indikacije: atrijska fibrilacija (AF), valvularna bolest (mehanički zalisci) i profilaksa venske tromboembolije (VTE). Nagli prekid uzimanja ovih lijekova može dovesti do fatalnih posljedica kao što su CVI, tromboza zaliska, plućna embolija i smrt. Zato se u mnogim slučajevima nekoliko dana prije zahvata mora provoditi tzv. "bridging" terapija (premoštavanje), kad se ukida jedna skupina lijekova (oralni antikoagulansi) te nekoliko dana provodi prevencija drugom skupinom lijekova (heparini).

Nadalje, kirurški zahvati se, prema težini krvarenja, mogu podijeliti na one:

- s malim rizikom: kirurgija šake, ekstrakcija zuba, dermatološki zahvati na koži
- sa srednje do velikim rizikom: plastična kirurgija, visceralna kirurgija, ginekologija, urologija, ortopedija, kirurgija pluća, kirurgija krvnih žila, ORL
- s velikim rizikom: kirurgija kralježnice, jetre, oka (stražnji segment), bubrega, intrakranijski zahvati, aneurizma abdominalne aorte, velika kirurgija prostate.

### 5.3.2. ANTITROMBOCITNI LIJEKOVİ

Antitrombocitni lijekovi (APA) koji ireverzibilno inhibiraju funkciju trombocita su ASK, tiklopidin, tikagrelor, klopidogrel i prasugrel. Nakon prekida liječenja potrebno je 7 – 10 dana za potpuni opravak trombocita. Lijekovi koji reverzibilno inhibiraju funkciju trombocita su dipiradamol i nesteroidni antireumatici, čije poluvrijeme eliminacije varira od 2 sata pa do više od 20 sati (piroksikam).

Smjernice za perioperacijsko liječenje zasnovane su na manjim studijama i prikazima slučajeva pa su preporuke slabe snage. Kod APA valja računati da njihov prekid može dovesti do teških komplikacija u bolesnika s koronarnim stentovima, a s druge strane postoji mogućnost znatnog poslijeoperacijskoga krvarenja.

#### Acetilsalicilatna kiselina (ASK)

ASK inaktivira trombocitnu ciklo-oksigenazu 1 (COX-1). Učinkovit je u dozama 50 – 100 mg/dan. Dvije nedavne studije dokazale su da davanje ASK-a perioperacijski znatno smanjuje MACE u nekardijalnoj kirurgiji, a ne povećava krvarenje.

21

#### Preporuke:

- Liječenje ASK-om trebalo bi nastaviti perioperacijski u većini kirurških grana, a posebice u kardiokirurgiji. Ako se ipak odluči za njegovo prijeoperacijsko ukidanje, preporučuje se interval od 5 dana (to su bolesnici s niskim rizikom od MACE-a).
- Kod manjih dentalnih i kožnih zahvata te kod operacija katarakte nije potrebno njegovo prekidanje perioperacijski.
- Ako je intraoperacijsko ili poslijeoperacijsko krvarenje jasno povezano s davanjem ASK-a, treba razmotriti davanje koncentrata trombocita (doza:  $0,7 \times 10^{11}$ , tj. 2 standardna koncentrata/7 kg)
- U kardiokirurgiji (a i drugdje), što ranije moguće može se nastaviti liječenje ASK-om (i/ili klopidogrelom), a da se ne povisi rizik od poslijeoperacijskoga krvarenja. Preporučuje se da ta prva doza ASK-a bude "loading" (npr. 300 mg) i da se primijeni unutar 24 sata od zatvaranja kože.

#### Važne napomene

- Potrebno je individualno procijeniti nadmašuje li rizik od krvarenja zbog ASK-a rizik od MACE-a zbog prekida njegova uzimanja i tek tada bi ga trebalo prijeoperacijski prekinuti.

- Kod nekih zahvata (karotidna endarterektomija) preporučuje se njegovo prijeoperacijsko davanje 75 – 325 mg i dalje se daje neograničeno vrijeme.

### **TIENOPIRIDINI: TIKLOPIDIN, KLOPIDOGREL I PRASUGREL**

Ovoj skupini pripadaju tiklopidin (Tagren), klopidogrel (Kogrel, Pigrel, Zyllt, Klopindex itd.) i prasugrel (Efient). Tiklopidin i klopidogrel kovalentno se vežu na P2Y<sub>12</sub> receptor i tako inhibiraju aktivaciju trombocita koju inducira adeno-zindifosfat (ADP). Prasugrel je najnoviji i visokopotentan antitrombocitni lijek. Da bi se vezao za gore navedeni receptor, mora se metabolizirati u aktivni metabolit. Svi ovi lijekovi povećavaju perioperacijsko krvarenje. Udar-na doza klopidogrela (300 – 600 mg/dan) dovodi do maksimalne inhibicije trombocita unutar 12 – 15 sati.

#### **Preporuke:**

- U slučajevima povećanog rizika od krvarenja klopidogrel treba obustaviti, ali ne više od 5 dana. Kod prasugrela, to razdoblje ne bi trebao biti dulje od 7 dana.
- Čim je moguće, ove lijekove treba nastaviti davati poslijeoperacijski; prva poslijeoperacijska doza klopidogrela ili prasugrela trebala bi se dati unutar 24 sata od zatvaranja kože. Ova prva poslijeoperacijska doza ne bi smjela biti “loading” doza!
- Kod bolesnika s dvojnomo antitrombocitnom terapijom, a koji se spremaju za CABG, moguća su 2 pristupa:
  - ✧ nastaviti ASK, a prekinuti klopidogrel/prasugrel 5 do 7 dana
  - ✧ ako se procijeni da prekid klopidogrela/prasugrela neće biti pogodan, valja prihvatiti povećanu sklonost krvarenju kod CABG-a i pouzdati se u hemostazu, koncentrate trombocita i davanje antifibrinolitika. Treba usporediti korist od smanjenja perioperacijskoga gubitka krvi, rizik od reeksplo-racije i rizik od masivne transfuzije naspram 1 % povećanja rizika od infarkta miokarda dok se čeka zahvat.

#### **TICAGRELOR (Brilique, Posia)**

Za razliku od tienoperidina, nukleozid ticagrelor djeluje izravno blokirajući P2Y<sub>12</sub> receptor. Ima i aktivne metabolite. Dovodi do brže, veće i čvršće P2Y<sub>12</sub> inhibicije nego klopidogrel.

### Preporuke:

- Kao za klopidogrel. Međutim, ako je ticagrelor primijenjen 12 sati prije zahvata, koncentracije trombocita mogu biti neučinkovite u liječenju krvarenja.

## DVOJNA ANTITROMBOTSKA TERAPIJA I KORONARNI STENT

### Preporuka:

- Predlaže se odgoda elektivnog zahvata nakon koronarnog stenta i dvojne antitrombotske terapije i to minimum 6 – 12 tjedana za BMS, a 1 godinu za DES tip stenta.

## POSTUPAK KOD HITNOGA KIRURŠKOG ZAHVATA

- Treba napraviti kliničku procjenu tromboza stenta vs rizik od krvarenja!
- Postoje klinički i angiografski prediktori tromboze stenta koji ukazuju na možebitni povećani rizik. Tablica 2.

Tablica 2. Prediktori tromboze stenta

PREDIKTORI TROMBOZE STENTA	
KLINIČKI PREDIKTORI	ANGIOGRAFSKI PREDIKTORI
Visoka dob	Dug stent
Akutni koronarni sindrom	Višestruke lezije na krvnoj žili
Šećerna bolest	Preklapajući stentovi
Niska EF	Stentovi na ušću ili bifurkacijama
Zatajenje bubrega	Male krvne žile
Radijacijska terapija	Suboptimalni rezultati PCI-ja

EF = ežekcijska frakcija, PCI = perkutana koronarna intervencija (“percutaneous coronary intervention”)

### Preporuke:

- Algoritam u bolesnika s dvojnomo antitrombocitnom terapijom i koronarnim stentom, a koji treba ići na kirurški zahvat. Tablica 3.

Tablica 3. Algoritam u bolesnika s dvojnomo antitrombocitnom terapijom i koronarnim stentom, a koji treba ići na kirurški zahvat

	MALI RIZIK OD KRVARENJA	SREDNJI RIZIK OD KRVARENJA	VELIKI RIZIK OD KRVARENJA
VISOK RIZIK OD TROMBOZE*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operaciju odgoditi ako je moguće</li> <li>• ASK: nastaviti</li> <li>• Klopidoqrel: nastaviti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operaciju odgoditi ako je moguće</li> <li>• ASK: nastaviti</li> <li>• Klopidoqrel, ticagrelor: STOP 5 dana</li> <li>• Prasugrel: STOP 7 dana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operaciju odgoditi ako je moguće</li> <li>• Individualni pristup: KONZILIJ</li> </ul>
NIZAK RIZIK OD TROMBOZE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASK: nastaviti</li> <li>• Klopidoqrel: nastaviti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASK: nastaviti</li> <li>• Klopidoqrel, ticagrelor: STOP 5 dana</li> <li>• Prasugrel: STOP 7 dana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASK: STOP 5 dana</li> <li>• Klopidoqrel, ticagrelor: STOP 5 dana</li> <li>• Prasugrel: STOP 7 dana</li> </ul>

\*BMS – od 6 do 12 tjedana nakon implantacije, DES – unutar 12 mjeseci

- Kod hitnih zahvata preporučuje se konzilij koji će donijeti odluku o perioperacijskoj uporabi antitrombocitnih lijekova. Postoje preporuke da se i hitni zahvati provedu pod dvojnomo antitrombocitnom terapijom ili barem samo s ASK-om.
- Ako je intraoperacijsko ili poslijeoperacijsko krvarenje jasno povezano s davanjem klopidoqrela ili prasugrela, treba razmotriti davanje koncentrata trombocita (doza:  $0,7 \times 10^{11}$ , tj. 2 standardna koncentrata/7 kg).

### DODATNE NAPOMENE: “BRIDGING” ANTITROMBOCITNA TERAPIJA

- Nema još dovoljno sigurnih dokaza o tzv. “bridging” terapiji antitrombocitima; postoje studije o perioperacijskoj primjeni heparina (niskomolekulskog – LMWH, nefrakcioniranog – UFC) ili, što bi bilo najbolje, glikoproteinskih IIb/IIIa antagonista (tirofiban, eftifatabid)
  - ◊ opcija može biti i davanje kangrelora (BRIDGE studija)
    - kangrelor, netienopiridinski analog adenozintrifosfata (ATP), je iv antagonist P2Y<sub>12</sub> receptora koji karakterizira brza, snažna i pouzdana inhibicija trombocita, ali i vrlo brz prestanak djelovanja.



## GLIKOPROTEINSKI IIb/IIIa INHIBITORI

U ovu skupinu pripadaju abciximab (ReoPro), eptifibatid (Integrilin) i tirofiban (Aggrastat). Daju se intravenski kod PCI-ja postavljanjem stenta ili bez njega. Inhibiraju glikoproteinski IIb/IIIa receptor na površini trombocita i sprječavaju njihovu agregaciju. Teorijski, može nastati problem ako ovi bolesnici idu na hitni zahvat (najčešće CABG), a problem je što se uz ove lijekove najčešće koristi i LMWH i dvojnja antitrombocitna terapija. Imaju kratko poluvrijeme eliminacije, što je prednost jer se upravo zbog toga sve više koriste kao “bridging” u bolesnika koji idu na hitni zahvat s visokim rizikom od krvarenja, pa u tom smislu trebaju prekinuti dvojnju antitrombocitnu terapiju. Čini se da su eptifibatid i tirofiban znatno sigurniji u odnosu na abciximab kod hitnoga CABG-a nakon neuspjelog PCI-ja. Velika PURSUIT studija na više od 10 000 bolesnika pokazala je da je davanje eptifibatida kod NSTEMI (“non-ST segment elevation myocardial infarction”) u bolesnika koji su išli na CABG za vrijeme boravka u bolnici dovelo do smanjenja smrtnosti i infarkta miokarda, a bez znatnog povećanja perioperacijskoga krvarenja.

25

### Preporuke:

- Nema podataka o postupku kod hitnoga CABG-a u bolesnika koji je uzimao ove lijekove. Vjerojatno je potrebno simptomatsko liječenje i po potrebi transfuzije trombocita.

## 5.3.3. ANTIKOAGULACIJSKI LIJEKOVI

### HEPARINI

Smatraju se neizravnim antikoagulansima jer im treba AT-III za djelovanje na ostale faktore. Pogodni su kod tromboza zbog brzoga djelovanja.

Tablica 4. Pregled heparina

SVOJSTVO	UFC	LMWH	FONDAPARINUX
Izvor	biološki	biološki	sintetski
Cilj djelovanja	Xa : IIa	Xa > IIa	Xa
Bioraspoloživost (%)	30	90	100
T <sub>1/2</sub> (h)	1	4	17
Bubrežna eliminacija	NE	DA	DA
Reverzija protaminom	Potpuna	Djelomična	0
Incidencija HIT	< 5 %	< 1 %	? (Prikazi slučajeva)

UFC = nefrakcionirani heparin, LMWH = niskomolekulski heparin

Preuzeto iz: Alquwaizani M et al., *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2013 Jun; 1(2): 83-97

## NEFRAKCIONIRANI HEPARIN (UFC)

Veže se za antitrombin, tvoreći kompleks koji inaktivira trombin i koagulacijske faktore Xa, IXa, XIa i XIIIa. Može se davati intravenski ili potkožno. Indikacije su: perioperacijska tromboprofilaksa, duboka venska tromboza ili plućna embolija, antikoagulacija za CPB i hemodijalizu, koronarna bolest (nestabilna angina, infarkt miokarda) i DIK. Daje se i kao “bridging” terapija za atrijsku fibrilaciju, kod kardioverzije i trudnicama za profilaksu VTE-a. Za nadzor liječenja heparinom koristi se aPTT i/ili anti-FXa koncentracija, a kod većih doza u kardijalnoj kirurgiji ACT.

U liječenju VTE-a preporučuje se bolus doza od 80 IU/kg + kontinuirana infuzija 18 IU/kg/h, a za kardijalne bolesnike bolus 70 IU/kg + kontinuirana infuzija 15 IU/kg/h.

### Preporuke:

- Najčešće je dostatno prekinuti UFC 4 h prije zahvata i izmjeriti aPTT. Reverzija heparina najčešće nije potrebna, zbog njegova kratkog  $T_{1/2}$ .
- Teško krvarenje zbog iv heparina trebalo bi liječiti intravenskim protaminom u dozi od 1 mg na 100 IU nefrakcioniranoga heparina danog u zadnja 2 – 3 sata.
  - ✧ ako je teško krvarenje nakon se heparina rezistentno na davanje iv protamina u dozi 1 mg na 100 IU heparina, može se dati kontinuirana infuzija iv protamina, koja se titrira prema nalazu aPTT-a. Protamin je manje učinkovit nakon supkutanoga heparina.

## NISKOMOLEKULSKI HEPARIN (LMWH)

Sve više se primjenjuju, dosta su sigurni, doziraju se jednom dnevno i laboratorijski nadzor najčešće nije potreban; međutim, nadzor može biti opcija u bolesnika s bubrežnim zatajenjem, pretilih, trudnica i kod loše suradnje bolesnika. Tada se odredi anti-Xa i to 4 h nakon primijenjene doze, a potom se doziranje prilagođava ciljnim vrijednostima anti-Xa 0,5 – 1,1 IU/mL. Međutim, svaki test treba pojedinačno interpretirati ovisno o proizvođaču LMWH-a.

### Preporuke:

- Teško krvarenje zbog se LMWH trebalo bi liječiti iv protaminom u dozi od 1 mg na 100 anti-FXa jedinica primijenjenog niskomolekulskoga heparina. Ako ovo krvarenje ne reagira na gore navedenu dozu protamina, može se dati i druga, manja doza protamina (0,5 mg na 100 anti-FXa jedinica LMWH-a).

- ◇ protamin nije potpuno učinkovit u reverziji LMWH-a
  - razlog je u tome što se loše veže na manje fragmente LMWH-a s 8 – 14 saharida. Protamin stoga dovodi do reverzije cijele anti-IIa aktivnosti, ali samo 60 % anti-Xa aktivnosti.

## FONDAPARINUX (ARIXTRA)

To je sintetski analog pentasaharidne sekvence u UFC-u ili LMWH-u. Veže se selektivno i ireverzibilno za antitrombin i pojačava antitrombinsku inhibiciju FXa. Koristi se u prevenciji i liječenju venskog tromboembolizma te kod infarkta miokarda (“off-label” – FDA). Međutim, prema Cochraneovoj datoteci fondaparinux je terapijski učinkovit u akutnom koronarnom sindromu (AKS), a ima bolji profil sigurnosti od enoksaparina s obzirom na krvarenje. Nakon potkožnog davanja ima poluvrijeme od 17 – 21 sat. Ne provodi se rutinski nadzor koagulacije, ali u nekim se slučajevima može kontrolirati anti-FX-a. Nema antidota. Ne bi se smio primjenjivati kod CrCl < 30 ml/min i kod osoba < 50 kg.

### Preporuke:

- Kod sumnje na krvarenje zbog fondaparinuxa dolazi u obzir davanje rFVIIa (“off label”).

## IZRAVNI INHIBITORI TROMBINA

To je skupina lijekova koja djeluje antikoagulacijski tako da se izravno, selektivno i reverzibilno veže za aktivno mjesto na trombinu. Ovo dovodi do inhibicije svih reakcija kojima posreduje trombin: stvaranje fibrina, aktivacija FV, FVIII, FXIII, proteina C i agregacija trombocita. Predstavnici su analozi hirudina, lepirudin, desirudin i bivalirudin te argatroban. Djelovanje im se može mjeriti putem aPTT-a ili ACT-a.

Ova skupina lijekova može se koristiti kao alternativa heparinu kod heparinom inducirane trombocitopenije (HIT). K tome, argatroban i bivalirudin indicirani su u prevenciji tromboze nakon PCI-ja. Bivalirudin se koristi kao antikoagulans u bolesnika sa srednje teškim do teškim AKS-om te nestabilnom anginom, NSTEMI, koji idu na PCI.

### Preporuke:

- Krvarenje je najčešća komplikacija njihove primjene, a nemaju specifičnoga antidota.

Postoje prikazi slučajeva o dobrom učinku rFVIIa.

## ANTAGONISTI VITAMINA K (VKA)

Oni blokiraju enzim vitamin K epoksid reduktazu potrebnu za metabolizam vitamina K, koji je pak potreban za gama-karboksilaciju koagulacijskih proteina ovisnih o vitaminu K (FII, FVII, FIX, FX + koagulacijski inhibitori protein C i protein S). Svi ovi proteini sintetiziraju se u jetri, a karboksilacija je nužan uvjet za djelovanje svih gore navedenih faktora.

VKA se koriste kod bolesnika s mehaničkim zaliscima (10 – 15 %), kod atrijske fibrilacije (50 – 60 %) i u prevenciji venskog tromboembolizma (20 – 25 %). Najčešće se koristi varfarin (Marivarin, Martefarin), rjeđe acenokumarol i fenprokumon. Učinak liječenja varfarinom najčešće se procjenjuje mjerenjem INR-a koji je za većinu indikacija u rasponu od 2 do 3. Zdrava osoba koja nije pod varfarinom ima INR < 1,2, dok se dogovorno za većinu kirurških zahvata zahtijeva INR < 1,5.

Kod liječenja VKA postoji mogućnost ozbiljnih komplikacija u smislu krvarenja. Osobito su tome sklone bolesnici s bolestima jetre ili bubrega, alkoholizmom, malignomom, dobi > 75 godina, smanjenim brojem ili funkcijom trombocita, nekontroliranom hipertenzijom, anemijom, genetskim čimbenicima rizika, sklonošću padovima zbog neurološke i/ili psihijatrijske bolesti te cerebrovaskularnim inzultom.

Hitna reverzija učinka VKA potrebna je u slučaju:

- fatalnoga krvarenja ili ozbiljnoga krvarenja u vitalne organe (intrakranijsko, intraspinalno, intraokularno, retroperitonealno, intraartikularno, perikardijalno, intramuskularno uz “compartment syndrome”)
- kod hitnoga kirurškog zahvata.

Da bi krvarenje prestalo, obično INR treba pasti ispod 1,5. Danas prvu opciju za reverziju kod ozbiljnih krvarenja čine PCC i vitamin K.

### Preporuke reverzije učinka:

Postoji nekoliko terapijskih opcija:

- Prekid uzimanja VKA
  - ◇  $T_{1/2}$  varfarina je 20 – 55 h; smatra se da će učinak nestati za 4 – 5 dana
- Vitamin K
  - ◇ počinje djelovati nakon 6 – 12 h, a vrhunac je nakon 24 sata
- PCC
  - ◇ najčešće kod hitne reverzije; odmah djeluje, s maksimalnim učinkom nakon 10 minuta
- SSP

- Može dovesti do reverzije VKA; međutim, smatra se da umjesto dosadašnjih preporučenih 10 – 15 ml/kg treba dati i do 30 ml/kg plazme; za to je potrebno vrijeme pripreve, a nije zanemarivo opterećenje volumenom (Tablica 5.).

Tablica 5. Usporedba SSP-a i PCC-a kod reverzije VKA

	SSP	PCC
Specifičnost krvne grupe	DA	NE
Vrijeme pripreve	Potrebno za otapanje (oko 30 min i više)	ODMAH DOSTUPAN
Volumen davanja	Veliki (i do 30 ml/kg)	Mali (50 – 200 ml)
Sadržaj koagulacijskih faktora	Varijabilan	Standardiziran
Inaktivacija virusa	NE	DA

### Preporuke za pojedine kliničke situacije:

#### Krvarenje pri uzimanju VKA

- Daje se PCC u kombinaciji s iv vitaminom K 5 – 10 mg. To je logična taktika jer PCC-i djeluju odmah i traju 6 – 8 sati, dok s druge strane vitamin K počinje djelovati za 4 – 6 sati i ima produljeno djelovanje. Stoga obično nije potrebna dodatna doza PCC-a, iako se preporučuje daljnje mjerenje INR-a i individualna prosudba.

#### Intrakranijsko krvarenje

- Ako se sumnja na intrakranijsko krvarenje, treba ga dijagnosticirati što prije. Daje se odmah 10 mg vitamina K iv kod svakoga ozbiljnog krvarenja + PCC po gore navedenoj shemi. Kod intrakranijskoga krvarenja preporučuje se odmah ići s PCC-ima jer brže provode reverziju VKA, uz znatno manje volumene.

#### Manje krvarenje

- prekid VKA + vitamin K; po potrebi PCC-i

#### Visoki INR, ali bez krvarenja

INR  $\geq$  8

- prekid VKA, biti u kontaktu s bolesnikom
- ponovna kontrola INR-a za 2 – 3 dana

- ako je rizik od krvarenja visok ili postoji sumnja da prekid uzimanja varfarina neće učinkovito spustiti INR, dati vitamin K per os

INR 6 – 8

- prekid VKA 2 dana, zatim kontrola INR-a
- vitamin K per os ako je rizik od krvarenja previsok

INR 4 – 6

- prekid VKA 1 – 2 dana, potom kontrola INR-a

## VKA I KIRURŠKI ZAHVAT

### VKA I ELEKTIVNI ZAHVAT

Kod pripreme bolesnika koji uzima VKA, a sprema se za elektivni kirurški zahvat, potrebno je definirati 2 bitne stvari:

- koliki je bolesnikov rizik od tromboembolije
- kolika je procjena rizika od perioperacijskog krvarenja?

Stratifikacija rizika od tromboembolije kod bolesnika s AF-om obično se provodi CHADS<sub>2</sub> skorom (Tablica 6.).

Tablica 6. CHADS<sub>2</sub> SKOR – klinička procjena rizika od CVI-a u bolesnika s nereumatskim AF-om

	STANJE	BODOVI
C	Kongestivno srčano zatajenje	1
H	Hipertenzija	1
A	Dob >75 godina	1
D	Diabetes mellitus	1
S2	Prijašnji CVI, TIA ili tromboembolija	2

Smjernice Europskoga udruženja kardiologa (ESC) navode da bi za CHADS<sub>2</sub> > 2 trebalo uvesti varfarin (INR 2 – 3) ili novi antikoagulans (npr. dabigatran). Ovaj skor može biti vrlo koristan za šire i preciznije definiranje tromboembolijskoga rizika.

Tablica 7. Stratifikacija rizika od perioperacijskog tromboembolizma

Rizik	Indikacija za liječenje VKA		
	Mehanički zalistak	AF	VTE
Visok	Bilo koji MV	CHADS <sub>2</sub> 3 - 6	VTE unatrag 3 - 12 mjeseci
	Bilo koji "caged ball" ili "tilting AV"	CVI, TIA unatrag 3 mjeseca	Teška trombofilija
	CVI, TIA unatrag 6 mjeseci	Reumatska bolest zaliska	Deficit proteina C, S, AT-III
	"Bileaflet" AV + 1 od idućih stanja:		Antifosfolipidni sy
	AF		Rekurentna VTE
	Prijašnji CVI, TIA		Aktivni malignom (tretiran unutar 6 mjeseci, palijacija)
	Hipertenzija		
	Diabetes mellitus		
Dob > 75 godina			
Nizak	"Bileaflet" AV bez AF-a ili rizika od CVI-a	CHADS <sub>2</sub> = 0 - 2 (nema TIA, CVI-a u anamnezi)	VTE prije više od 12 mjeseci i bez rizičnih faktora

MV = mitralni zalistak, AV = aortalni zalistak, CVI = cerebrovaskularni inzult, TIA = prolazna ishemijska ataka, AF = atrijska fibrilacija, VTE = venska tromboembolija

Kirurški zahvati koji su udruženi s povišenim rizikom od krvarenja za vrijeme perioperacijskog davanja VKA:

- urološki zahvati: transuretralna resekcija prostate (TURP), resekcija mjehura ili ablacija tumora, nefrektomija, biopsija bubrega, prostatektomija
- implantacija "pacemakera" ili ICD-a ("implantable cardioverter defibrillator")
- resekcija polipa debeloga crijeva, posebice većih (1 - 2 cm) sesilnih polipa
- kirurgija organa koji su jako prokrvljeni: jetra, slezena, bubreg
- resekcija crijeva (opasnost od krvarenja na anastomozi)
- veliki kirurški zahvati s proširenom tkivnom ozljedom (kirurgija tumora, implantacija zglobova, veliki rekonstrukcijski zahvati u plastičnoj kirurgiji)
- kardijalna, spinalna ili intrakranijalna kirurgija (i manje perikardno, epiduralno ili intracerebralno krvarenje može imati fatalne posljedice).

Tablica 8. Preporuke za ciljne vrijednosti INR-a kod nekih zahvata:

Ekstrakcija zuba	2 – 2,5 ako postoji mogućnost lokalne hemostaze + TXA; inače 1,8 – 2*
Katarakta	2 – 3
Endoskopija s biopsijom	≤ 1,5
Endoskopija bez biopsije	≤ 3
Lumbalna punkcija	≤ 1,5
Punkcija zgloba	≤ 1,8
Pleuralna punkcija	≤ 1,8
Biopsija bubrega/jetre	≤ 1,8

\*Bolesnik ne treba prekidati s uzimanjem varfarina ako je INR 2 – 3. Treba imati svježi INR ujutro. Daje se lokalni anestetik s adrenalinom. Preporučuje se lokalno aplicirati TXA 5 minuta, a prije šivanja još dodatno staviti lokalni hemostatik. Nakon šivanja, komprimirati gazom namočenom u TXA kroz 30 – 60 minuta.

## POSTUPAK S BOLESNIKOM KOJI UZIMA VKA I IDE NA ELEKTIVNI ZAHVAT

### Opće preporuke:

- Barem 7 dana prije zahvata procijeniti bolesnika.
- Bolesniku dati uvid u točan kalendar prekida uzimanja varfarina, početak uzimanja heparina i ponovnog uzimanja varfarina.
- Provjeriti dostupnost davanja sc LMWH-a u izvanbolničkim uvjetima.
- Organizirati INR testiranje dan prije zahvata (a ne na dan zahvata) da bi se mogla obaviti eventualna korekcija, a ne odgađanje zahvata ili davanje krvnih pripravaka; u tom smislu i vrlo male doze vitamina K (1 mg) mogu dovesti do INR < 1,5.
- Procjena egzaktno hemostaze, osobito na dan zahvata i prvog poslijeoperacijskog dana da bi se mogli nastaviti davati antikoagulansi.

### Specifične preporuke:

- VKA ne bi trebalo prekidati kod kirurgije na koži (ekscizije kožnih karcinoma, keratoza i madeža), kod manjih dentalnih zahvata (vađenje zuba, endodoncijske procedure), kod gastroskopija i kolonoskopija, a ni za neke oftalmološke zahvate (prednjeg segmenta, tj. katarakta).



## Kod zahvata u kojem je potreban INR < 1,5:

“Bridging” terapija: Definicija – davanje kratkodjelujućeg antikoagulansa (sc niskomolekulskog heparina ili iv/sc UFC-a tijekom 10 – 12 dana dok je prekinut normalan režim davanja oralnog antikoagulansa, a INR nije u terapijskim razinama). Cilj mu je smanjiti rizik od arterijskog tromboembolizma i CVI-a u bolesnika s mehaničkim zaliscima i AF-om, kao i rizik od rekurentne flebotromboze u bolesnika koji su imali VTE.

### Sheme “bridginga”:

- U visokim dozama (terapijska): npr. enoxaparin 1 mg/kg 2x ili enoxaparin 1,5 mg/kg 1x, dalteparin 100 IU/kg x 2 ili 200 IU/kg x 1 ili UFC intravenski uz aPTT od 1,5 – 2 x normala.
- U niskim dozama (profilaktički): npr. enoxaparin 30 mg x 2 ili 40 mg x 1, dalteparin 5000 IU sc, UFC 5000 – 7500 IU x 2 sc.
- Intermedijarni – između ove 2 razine (npr. enoxaparin 40 mg x 2 sc).

33

Napomena: UFC heparin iv kod “bridginga” može biti posebno pogodan za bolesnike sa zatajenjem bubrega ili na dijalizi (tad ga treba zaustaviti 4 – 6 h prije zahvata).

- NIZAK RIZIK, tj. CHADS<sub>2</sub> ≤ 2, bolesnici tretirani > 3 mjeseca zbog VTE-a
  - ✧ prekinuti uzimanje varfarina 5 dana prije zahvata
  - ✧ “bridging” nije potreban
  - ✧ dan prije zahvata izmjeriti INR i ako je > 1,5, primijeniti 5 mg vitamina K.
- VISOK RIZIK, tj, bolesnici s mehaničkim zaliskom, CHADS<sub>2</sub> skorom > 2 i liječenje VTE < 3 mjeseca
  - ✧ dan -5 („minus pet“): zadnja doza VKA
  - ✧ dan -4: ništa ne davati, nema heparina
  - ✧ dani -3 i -2: terapijski LMWH ili subkutani nefrakcionirani heparin 2 – 3 x/dan
  - ✧ dan -1: hospitalizacija, zadnja injekcija LMWH-a (24 h prije zahvata), mjerenje INR-a
  - ✧ dan 0: zahvat.
- U skupini niskoga rizika, VKA treba nastaviti uvečer (ili iduće jutro) nakon zahvata. Simultano treba davati potkožno LMWH dok se ciljni INR ne izmjeri u 2 uzastopna mjerenja.

- U skupini visokoga rizika: heparin (UFC ili LMWH) treba započeti davati 6 – 48 sati nakon zahvata. VKA treba ponovno započeti davati kad je uspostavljena kirurška hemostaza.

IPAK, SVE SU OVE TABLICE O RIZIKU OD TROMBOEMBOLIJE I VRSTI KIRURŠKOGA ZAHVATA ORIJENTACIJSKE I MNOGE ĆE SLUČAJEVE TREBATI INDIVIDUALNO PROCIJENITI – BOLESNIKOVE ĆIMBENIKE RIZIKA I RIZIK VEZAN UZ KIRURŠKI ZAHVAT:

## VKA I HITAN ZAHVAT

- Preporučuje se dati vitamin K 5 – 10 mg iv Ćim se odluĀi o operaciji.
- INR  $\leq$  1,5 kod dolaska – ništa ne poduzimati.
- INR  $>$  1,5 kod dolaska – utvrditi koliki je stupanj hitnosti.
  - ✧ ako se bolesnik mora operirati unutar 6 sati, treba dati PCC neposredno prije poĀetka operacije (ili odmah nakon dolaska, ako bolesnik ima znakove krvarenja); moŹe se odrediti INR nakon davanja PCC-a, ali zbog toga ne bi trebalo odgađati zahvat
  - ✧ ako je operacija unutar 6 – 24 sata: moŹe se odrediti joŹ jedan INR oko 12 h nakon davanja vitamina K; ako je i tada INR  $>$  1,5, a poznato je da uskoro slijedi operacija, daje se PCC unutar sata od planiranoga poĀetka operacije; moŹe se odrediti INR nakon davanja PCC-a, ali zbog toga ne bi trebalo odgađati zahvat

### 5.3.4. NOVIJI ORALNI ANTIKOAGULANSI (NOA)

U ovu skupinu pripadaju dabigatran, rivaroksaban i apiksaban. Trebali bi imati prednosti u odnosu na VKA; navodi se brŹi nastup, fiksno doziranje te eliminacija potrebe za nadzorom. Pregled osnovnih karakteristika ovih lijekova prikazan je u Tablici 9.

Tablica 9. Novi oralni antikoagulansi

	Dabigatran eteksilat	Rivaroksaban	Apiksaban
Cilj	Trombin	FXa	FXa
Pro-lijek	Da	Ne	Ne
Doziranje	Fiksno	Fiksno	Fiksno
BioraspoloŹivost (%)	6	80	90
T $\frac{1}{2}$	12 – 17	5 – 9	12
BubreŹno izluĀivanje %	80	65	25
Monitoring koagulacije	Ne	Ne	Ne
Antidot	Idarucizumab	Nema	Nema

Dabitragan i apiksaban registrirani su za prevenciju CVI-a i sustavnog embolizma kod nevalvularnog AF-a. Rivaroksaban je, uz ovu indikaciju, još registriran i za liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), za profilaksu DVT-a i PE-a te za profilaksu DVT-a nakon aloartroplastike kuka i koljena.

## **ORALNI INHIBITOR AKTIVIRANOGA TROMBINA – DABIGATRAN (Pradaxa)**

Dabigatran eteksilat je prolijek koji esteraze pretvaraju u aktivni oblik dabigatran. Djeluje putem reverzibilnog, kompetitivnog vezivanja na aktivnom mjestu trombina. Ima i antitrombocitni učinak. Ne zahtijeva nadzor. To može biti dobro, ali koji put i nesigurno. Odnedavna je uveden test trombinskog inhibitora za pojedine slučajeve (Hemoclot).

### **Postupak kod krvarenja nakon dabigatrana**

- Idarucizumab (Praxbind, Boehringer, Ingelheim, Njemačka), specifični lijek za reverziju dabigatrana. On je zapravo fragment humaniziranog monoklonskog antitijela (Fab) koji se veže za dabigatran i njegove metabolite s visokim afinitetom, a indiciran je za reverziju u a) hitnim kirurškim procedurama i b) nekontroliranom krvarenju koje ugrožava život.
  - ✧ Standardna doza je 5 g (bočice su u pakiranjima od 2,5 g/50 ml). Najčešće dosad prijavljene nuspojave su glavobolja, hipokalemija, delirij, opstipacija, vrućica i upala pluća.
- Dijaliza je učinkovita (uzeti u obzir opasnosti nabađanja središnjega venskog katetera za hemodijalizu u antikoaguliranoga bolesnika).
- Ostale mogućnosti su rFVIIa i PCC, ali uz još dosta nesigurne i dvojbene kliničke rezultate.

## **ORALNI IZRAVNI INHIBITOR Xa – RIVAROKSABAN (Xarelto)**

Ovo je prvi dostupan oralni anti-FXa lijek. Visoko je selektivan i kompetitivan inhibitor FXa. Vrlo je potentan, sa širokim terapijskim prozorom. Inhibicija FXa dovodi do prekida i vanjskoga i unutarnjeg puta zgrušavanja, čime se sprječava stvaranje trombina. Inhibicija i slobodnog i za fibrin vezanog FXa je ono po čemu se razlikuje od LMWH-a i fondaparinusa. Ne djeluje na trombocitnu funkciju. Oko 2/3 eliminira se u bubrezima.

### **Postupak kod krvarenja nakon rivaroksabana**

- Nema specifičnoga laboratorijskog testa za praćenje liječenja (iako se radi na testu anti-FXa aktivnosti).

- Isto tako, nema ni antidota.
- Kod većeg krvarenja preporučuje se davanje rFVIIa ili PCC-a u visokoj dozi (25 – 50 IU/kg).

## **NOA I KIRURŠKI ZAHVAT**

### **NOA I ELEKTIVNI KIRURŠKI ZAHVAT**

#### **Preporuke:**

- Trebalo bi izmjeriti klirens kreatinina.
- I. skupina bolesnika – kirurgija kože, dentalni zahvati, gastroskopije, kolonoskopije, neki oftalmološki zahvati (prednji segment – katarakta).
  - ✧ NE PREKIDATI, iako je razina dokaza niska
- II. skupina bolesnika – NIZAK RIZIK, tj. CHADS<sub>2</sub> ≤ 2, bolesnici tretirani > 3 mjeseca zbog VTE-a.
  - ✧ zaustaviti 5 dana prije zahvata
  - ✧ nema “bridginga”
- III. skupina bolesnika – VISOK RIZIK, tj. bolesnici s mehaničkim zaliskom, CHADS<sub>2</sub> > 2 i liječenje VTE-a < 3 mjeseca + ONI KOJI UZIMAJU DABITRAGAN, a imaju klirens kreatinina > 50 ml/min.
  - ✧ dan -5: zadnja doza
  - ✧ dan -4: nema heparina
  - ✧ dan -3 i -2: terapijska doza UFC-a ili LMWH-a
  - ✧ dan -1: zadnja injekcija heparina; i to LMWH-a ujutro, tj. 24 sata prije zahvata, a UFC-a 2 x na dan (zadnja doza 12 h prije zahvata) + hospitalizacija + mjerenje trombinskoga vremena
  - ✧ dan 0: zahvat
- IV. skupina bolesnika – VISOKI RIZIK + DABIGATRAN S KLIRENSOM KREATININA 30 – 50 ml/min
  - ✧ zaustaviti 5 dana prije zahvata
  - ✧ nema “bridginga”.

Za skupine II. – IV. heparin valja nastaviti davati 6 – 72 h nakon operacije, uzevši u obzir rizik od krvarenja. NOA se mogu nastaviti davati kad je rizik od kirurškog krvarenja pod kontrolom.

## NOA I HITAN KIRURŠKI ZAHVAT

Dok je situacija s varfarinom prilično dobro definirana, kod hitnoga kirurškog zahvata u bolesnika koji uzima NOA situacija nije uvijek jasna, a većina je studija rađena na laboratorijskim i životinjskim modelima te putem prikaza slučajeva.

- Kod bolesnika na dabigatranu treba dati idarucizumab. Za ostale NOA nema pravoga antidota.
- Moguće je da rFVIIa i PCC imaju dobre rezultate; s druge strane, postoji prikaz slučaja u kojem je bolesnik prije hitnoga zahvata morao biti dijaliziran da bi se otklonili učinci NOA.
  - ✧ NOA propisivati s oprezom, posebice u bolesnika s poteškoćama s bubrezima ili jetrom.

37

### 5.3.5. ANTITROMBOTSKO LIJEČENJE U BOLESNIKA KOJI IDU NA OPERACIJU OKA

Smatra se da ova skupina kirurških bolesnika iziskuje nešto drukčiju prioperacijsku pripremu, a ovisno o vrsti očne kirurgije i antikoagulantnoga liječenja. Većina zahvata provodi se u topikalnoj i/ili lokalnoj anesteziji (> 95 %). Iako lokalne tehnike (retrobulbarni, peribulbarni i subtenonski blok) mogu teorijski izazvati krvarenje, danas se smatra da su sigurne u bolesnika koji uzimaju antitrombotsko liječenje. Nadalje, kirurški se zahvati na očima, isto tako, razlikuju po težini i sklonosti krvarenju. Za većinu zahvata rizik od prekida antitrombotske i antikoagulacijske terapije veći je nego u slučaju njenog nastavaka u perioperacijskom razdoblju. Postoje preporuke, ali oftalmolog, anesteziolog i kardiolog moraju individualno procijeniti svaki slučaj. Najnovije europske preporuke vezane uz ovu temu objavljene su u kolovožu 2013.

**Preporuke:** (Tablice 10. i 11.)

- Kod operacije mrežne nije potrebno prekidati antitrombocitnu i antikoagulacijsku terapiju.
- Kod vitreoretinalnih zahvata antitrombotsku terapiju valja nastaviti pod uvjetom da kirurg ne zahtijeva suprotno.
  - Za većinu zahvata na prednjem segmentu (osim strabizma) i ekstraokularne zahvate, antitrombotsku terapiju ne treba prekidati.

- Kod glaukoma se antitrombotska terapija može nastaviti, ali krvarenje može dovesti do neuspjeha zahvata; stoga valja razmotriti prekid, ako je rizik od tromboze malen.
  - ✧ ako je odlučeno da se nastavi s oralnim antikoagulansom, INR mora biti u terapijskim okvirima

Tablica 10. Zahvati nakon kojih se mogu nastaviti davati antitrombocitni i antikoagulacijski lijekovi (velik oprez kod NOA i prasugrela/ticagrelora)

Zahvat	ASK	Klopidogrel	Prasugrel/Ticagrelor
Katarakta - topikalna			
Katarakta (lok) Chalazion Pterygium Dakriocistorinostomija Evisceracija Enukleacija Keratoplastika Cista na vjeđi Lakrimalni kanal	Nastaviti	Nastaviti	STOP: 7 dana prasugrel 5 dana ticagrelor (nastaviti/uvesti aspirin)
Stražnji segment: Ablacija retine Vitrektomija Vitreo-retinalna kirurgija	Nastaviti	Nastaviti, ako nema zahtjeva kirurga	

Tablica 11. Zahvati nakon kojih valja prekinuti s antitrombotskim lijekovima i započeti "bridging" terapiju

Zahvat	ASK	Klopidogrel	Prasugrel, ticagrelor
Glaukom Vjeđe: entropion, ectropion Ptoza vjeđe Orbitalna dekompresija	Stop 3 dana (primarna prevencija) Nastaviti ako je sekundarna prevencija	Stop 5 dana (nastaviti/uvesti aspirin)	STOP: 7 dana prasugrel 5 dana ticagrelor (nastaviti/uvesti aspirin)
Strabizam	Nastaviti	Nastaviti	

✧ ako je odlučeno da se prekine s oralnim antikoagulansom, valja provesti “bridging” terapiju.

- Nema nikakvih preporuka za bolesnike koji uzimaju NOA i novije antitrombocitne lijekove (prasugrel, ticagrelor). Ipak, smatra se da je kod njih rizik od krvarenja znatno viši te bi ih trebalo prekinuti ili zamijeniti starijim, poznatijim pripravcima.

Nefrakcionirani heparin iv	LMWH	Fondaparinux	VKA	NOA
NASTAVITI				
Nastaviti	Nastaviti	Nastaviti	Nastaviti (INR mora biti terapijski)	Zaustaviti 24 h prije  Nastaviti nakon 24 h
Nastaviti ako nema zahtjeva kirurga				

39

(Preuzeto iz: Bonhomme F, Hafezi F, Boehlen F, Habre W. Management of antithrombotic therapies in patients scheduled for eye surgery. Eur J Anaesthesiol. 2013;30(8):449-54)

UFC heparin iv	LMWH	Fondaparinux	VKA	NOA
STOP 3 h prije	Zadnja injekcija 12 h prije, ako je profilaktička  Zadnja injekcija 24 h prije ako je terapijska 1x/dan (36 h prije ako je 2x/dan)	Zadnja injekcija 24 h prije, ako je profilaktička  Zadnja injekcija 36 h prije ako je terapijska	Cilj: INR < 1,5  Izostaviti 4 – 7 dana  ± bridging s UFH/LMWH	Nema laboratorijskog parametra  STOP 5 dana prije  ± bridging s UFH/LMWH

(Preuzeto iz: Bonhomme F, Hafezi F, Boehlen F, Habre W. Management of antithrombotic therapies in patients scheduled for eye surgery. Eur J Anaesthesiol. 2013;30(8):449)





## Laboratorijska dijagnostika – preporuke:

- Dinamička procjena koagulopatije ponovljenim i udruženim mjerenjima PV-a, APTV-a, fibrinogena i trombocita (**1C**).
- NE pojedinačna, nego ponovljena mjerenja hematokrita – pokazatelj dinamike krvarenja (**1B**).
- Viskoelastična, funkcijska mjerenja mogu pomoći u procjeni koagulopatije i vođenju hemostatske terapije (**1C**).
- Mjerenje funkcije trombocita kod terapije antitrombocitnim lijekovima (**2C**).
- Mjerenje funkcije anti-faktor Xa u bolesnika koji su uzimali oralne anti-Xa lijekove.

Tablica 12. Pripravci u liječenju masivnog krvarenja u traumatiziranog bolesnika.

Pokazatelj (prag)*	Pripravak (razina dokaza)	Doza
Jaka trauma, krvarenje, hipotenzija	Traneksamična kiselina	25 mg/kg
Hgb < 80 g/l	Koncentrat eritrocita	Prema Htc, kontrola
Trombociti $\leq 50 - 100 \times 10^9$ , liječenje antitrombocitnim lijekovima uz dokazan poremećaj funkcije trombocita	Transfuzija trombocita	Prema Trc, kontrola
PV, APTV > 1,5	Svježe smrznuta plazma	30 ml/kg
Fibrinogen < 1,5 - 2 g/l	Koncentrat fibrinogena	50 mg/kg
Liječenje antagonistima vitamina K	Koncentrat protrombinskog kompleksa	20 - 40 IU/kg
	Vitamin K	10 mg (polagana iv. inf.)
FXIII < 60 %	FXIII	30 IU/kg/
Nakon neuspjele hemostatske terapije Koagulopatija kod hipotermije	rFVIIa	15 - 90 $\mu$ g/kg
Kvarenje uz terapiju acetilsalicilnom kiselinom, von Willebrandova bolest	Desmopresin	0,3 $\mu$ g/kg
Fibrinogen < 1,5 - 2,0 g/l, tromboelastometrijski dokazan funkcijski deficit fibrinogena	Krioprecipitat	50 mg/kg
Nakon neuspjelih lokalnih kirurških hemostatskih postupaka	Lokalni hemostatski pripravci	Prema uputi proizvođača za pojedini pripravak nakon učinjene kirurške hemostaze

\*prilagoditi pojedinim kliničkim situacijama i dobi bolesnika

### Preporuke:

- Što ranije započeti mehaničku tromboprofilaksu intermitentnom kompresijom (**1C**).
- Farmakološka tromboprofilaksa unutar 24 sata nakon kontrole krvarenja (**1B**).

## 7. LIJEČENJE MASIVNOG KRVARENJA U GINEKOLOGIJI I PORODNIŠTVU

### 7.1. KRVARENJE U GINEKOLOGIJI

Bolesnice s ginekološkim karcinomima sklone su tromboembolijskim incidentima. Operacije ginekoloških karcinoma nose povećan rizik od perioperacijskog krvarenja koja uzrokuju anemiju i zahtijevaju transfuzije krvnih pripravaka i reoperacije.

- U žena s menoragijom i ginekoloških onkoloških bolesnica savjetuje se primjena intravenskih pripravaka željeza tijekom kemoterapije (**2B**).

Koagulacijski nadzor i liječenje:

- Pojedinačna laboratorijska mjerenja ne moraju biti stvaran pokazatelj koagulacije.

### Preporuke:

- Transfuzija u omjeru > 2 : 1 nosi rizik od tromboembolijskih incidenata (**C**).
- Svježje smrznuta plazma (SSP) u bolesnica s ginekološkim i peritonealnim karcinomima može dovesti do povećane učestalosti tromboembolija (**C**).
- Traneksamična kiselina smanjuje krvarenje kod kasnog krvarenja nakon konizacije cerviksa (**B**) i kod operacija ginekoloških karcinoma (**C**). Ne preporučuje se pri perioperacijskim krvarenjima kod mioma (**2B**).
- rFVIIa može povećati rizik od tromboembolija, a ne smanjuje mortalitet (**B**).

### 7.2. KRVARENJE U PORODNIŠTVU

Stečena koagulopatija javlja se nakon 20 % poroda, s komplikacijama poput postpartalnog krvarenja, s povećanim rizikom od abrupcije posteljice, embolije amnijskom tekućinom, fetalnom smrću i hemoragijskim šokom. Opstetrički poremećaji uzrokuju 5 % kliničkih slučajeva DIK-a. Preporučuje se da opstetrička krvarenja liječi multidisciplinarni tim (**1 C**).

## Laboratorijska potvrda

- Početno mjerenje aPTV-a i PTV-a slabi su pokazatelji rizika od postpartalnog krvarenja (“postpartum hemorrhage”, PPH) (C).
- Trombociti  $< 100 \times 10^9$  mogu ukazivati na rizik od PPH-a (C).
- Kontrola razine fibrinogena potrebna je u roditelja s krvarenjem; koncentracije fibrinogena  $< 2$  g/l mogu ukazivati na rizik od jakog PPH-a (2C).
- Tromboelastografija (tromboelastometrija) može usmjeravati hemostatsku terapiju (C).

## Liječenje anemije nakon poroda

- Liječenje umjerene do jače anemije nakon poroda (Hgb 85 g/l – 95 g/l) preporučuje se započeti intravenskim pripravcima željeza (1B).

## Preporuke:

- Kod krvarenja prije poroda savjetuje se primjena traneksamične kiseline (2B).
- Preporučuje se podvezivanje pupkovine 1 – 3 minute nakon poroda (1B), a rano podvezivanje  $< 1$  min samo ako je plod ugrožen (1B).
- Hitno kirurško liječenje krvarenja uz ručne i instrumentalne kompresijske postupke, transvaginalne operacijske postupke, kompresivne hemostatske operacije, ligacijske hemostatske operacije, intervencijske embolizacijske metode (1C).
- NE tamponada maternice kod atonijskog krvarenja (2C).
- Rana primjena uterotonika (oksitocin 10 IU) i prokoagulantnih pripravaka (1C).
- Početna uporaba kristaloida ima prednost u odnosu na koloide (1C).
- Kod krvarenja u porodu preporučuje se rana primjena traneksamične kiseline (1B).
- Pri teškim krvarenjima transfuzijsko liječenje uz standardni omjer koncentrata eritrocita, trombocita i svježe smrznute plazme 1 : 1 : 1. Ako vrijeme dopušta, moguća je prokoagulacijska intervencija ciljanom nadoknadom faktora zgrušavanja (2C).
- “Cell-saver” kod masivnih perioperacijskih krvarenja (2B).
- NE uporaba prostaglandina kod srasle posteljice ili postpartalnog krvarenja (2C).
- Liječenje hipofibrinogenemije kod vrijednosti fibrinogena 1 – 2 g/l (pojedinačna doza 2 – 4 g) (1C).

### **Druge opstetričke indikacije za primjenu pojedinih faktora zgrušavanja**

- Kod embolija amnijskom tekućinom, primjena traneksamične kiseline, koncentrata fibrinogena, trombocita i koncentrata PCC-a uz koncentrat eritrocita i SSP-a u omjeru 1 : 1.
- rFVIIa kao zadnji izbor zbog visokog rizika od tromboembolije (**1B**). Korekcija broja trombocita i koncentracije fibrinogena prije primjene rFVIIa (**2C**).

## **8. LIJEČENJE MASIVNOG KRVARENJA U KARDIOKIRURGIJI**

Poremećaji zgrušavanja u kardiokirurških bolesnika nisu rijetki i mogu biti odraz:

1. prirodnih ili stečenih bolesti koje prati poremećaj koagulacije (hemofilija A i B, von Willebrandova bolest itd.)
2. stečeni poremećaji zgrušavanja (posljedica hipoperfuzijskog/reperfuzijskog oštećenja tkiva, potrošna koagulopatija, dilucijska koagulopatija itd.)
3. uzimanje antiagregacijskih ili antikoagulacijskih lijekova.

### **U bolesnika u kojih postoji sumnja ili je dokazana koagulopatija preporučujemo sljedeće:**

- Detaljno prijeoperacijsko uzimanje anamneze bolesnika iz koje možemo dobiti podatke o sklonosti krvarenju, mogućim koagulacijskim poremećajima u obitelji te o prijeoperacijskom uzimanju određenih lijekova. (**1C**)
- U bolesnika s poznatom anamnezom krvarenja (urođene ili stečene bolesti, neki rjeđi poremećaji i sl.) preporučujemo prijeoperacijski i perioperacijski nadzor specijalista hematologa. (**1C**)
- U liječenju bolesnika s koagulacijskim poremećajima koriste se krvni pripravci. Preporučujemo restriktivno korištenje krvnih pripravaka jer njihovo korištenje povećava pobol i smrtnost bolesnika.
- U bolesnika u kojih su vrijednosti fibrinogena manje od 1,5 – 2,0 g/l ili postoje znakovi funkcionalnog deficita fibrinogena izmjereni ROTEM/TEG aparatom mogu biti presudni za nadoknadu fibrinogena. (**1C**)
- U bolesnika koji primaju peroralnu antikoagulacijsku terapiju preporučujemo primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) i vitamina K. (**1B**) Davanje fibrinogena i PCC-a, utemeljeno na funkcionalnim koagulacijskim (“point of care”) testovima, smanjuje potrebu za transfuzijom, učestalost tromboembolijskih komplikacija i smrtnost bolesnika.

- rVIIa preporučujemo koristiti samo u bolesnika s propisanim indikacijama. (1A)
- Preporučujemo upotrebu traneksamične kiseline u bolesnika prije i tijekom kardiokirurških zahvata. (1A) Traneksamična kiselina smanjuje gubitak krvi tijekom operacije i potrebu za transfuzijom. Preporučene doze su 20 – 25 mg/kg, a mogu se ponoviti ili se nakon uvodne doze može nastaviti kontinuirana infuzija 1 – 2 mg/kg/h.
- Preporučujemo održavanje perioperacijske normotermije bolesnika jer smanjuje gubitak krvi i smanjuje potrebu za transfuzijom. (1B) Poznato je da hipotermija izaziva povećan gubitak krvi i povećanu potrebu za transfuzijom u kirurških bolesnika. Jatrogeno izazvanu hipotermiju tijekom kardiokirurških operacija potrebno je, čim se stvore uvjeti, konvertirati u normotermiju.
- Preporučujemo održavanje normalnog pH krvi bolesnika. U bolesnika u kojih je došlo do razvoja acidoze preporučujemo korekciju acidoze. (1C)
- Ukidanje terapije ASK-om povećava rizik od stvaranja tromboze dok nastavak terapije povećava rizik od krvarenja. (1A) Preporučujemo da se terapija ASK-om nastavi perioperativno u kardijalnih i većini nekardijalnih zahvata. (1C) Ukidanje ASK-a prije elektivnog kardiokirurškog zahvata revaskularizacije miokarda smanjuje rizik od perioperacijskog krvarenja. Ako se odluči ukinuti prijeoperacijsku primjenu ASK-a, preporučuje se razdoblje 2 – 10 dana prije kirurškog zahvata. Ipak, određena ispitivanja ukazuju da prijeoperacijsko uzimanje ASK-a u dozi manjoj od 325 mg/dan nije povisilo ukupan gubitak krvi u medijastinalnoj drenaži. Davanje ASK-a u ranom poslijeoperacijskom razdoblju nije udruženo s povećanim krvarenjem.
- Preporučujemo ukidanje uzimanja klopidogrela 5 – 7 dana prije elektivnog kirurškog zahvata. (1A) Prijeoperacijska primjena klopidogrela može povećati perioperacijski gubitak krvi te povećati gubitak krvi i potrebu za transfuzijom. Upotreba klopidogrela uz ASK u ranom poslijeoperacijskom razdoblju nije udružena s povećanim krvarenjem.
- Preporučujemo primjenu profilaktične doze niskomolekularnog heparina supkutano 8 – 12 sati prije elektivnog zahvata kirurške revaskularizacije miokarda. (1B)
- Nefrakcionirani heparin u velikim se dozama koristi kao osnovno antikoagulantno sredstvo tijekom kardiokirurških zahvata. Učinak nefrakcioniranog heparina mjerimo aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom. U bolesnika s teškim krvarenjem, koje je uzrokovano davanjem nefrakcioniranog heparina, preporučujemo upotrebu protamina u dozi 1 mg na 100 IU nefrakcioniranog heparina danog u posljednja 2 – 3 sata. (1A) Vrlo je važno odrediti pravu dozu protamina jer će subdoziranje rezultirati ostatkom heparina u krvi, a prekomjerno davanje protamina može izazvati povećano krvarenje.

## 9. MASIVNO KRVARENJE U NEUROKIRURGIJI

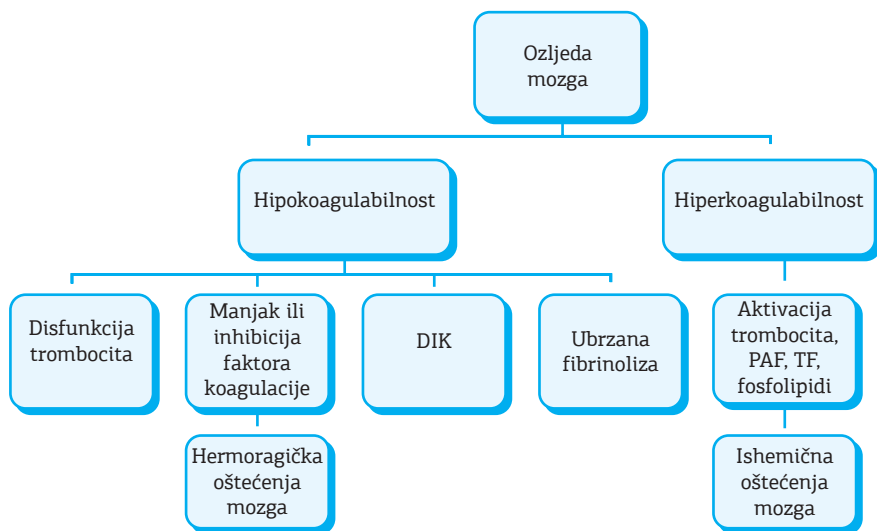
Poremećaj koagulacije u neurokirurških bolesnika pri elektivnim postupcima manje je praćen neočekivanim problemima zbog mogućnosti pripreme bolesnika za zahvat te ranije pripremljene terapijske odluke. Nekontrolirana krvarenja praćena koagulopatijom u takvim su slučajevima više iznimka nego učestalo zbivanje.

Izolirane ozljede mozga često su, pak, povezane s promjenama i nenormalnošću koagulacijskih parametara, ali su pravi mehanizam i podloga nastanka još uvijek nedovoljno razjašnjeni i nedovoljno razumljivi. I jedno i drugo stanje može dovesti do sekundarne ozljede mozga, bilo stvaranjem mikrotromba ili progresijom hematoma.

### 9.1. Patofiziologija razvoja koagulopatije u neurotraumi

Najčešće prihvaćena hipoteza koagulopatije uključuje promjene lokalne i sistemske koagulacije te fibrinolize kao posljedice oslobađanja tkivnog faktora, DIK-a, disfunkcije trombocita, aktivacije proteina C, dok se klasični uzroci koagulopatije prisutni u politraumi – kao što su hipotermija, dilucija trombocita i koagulacijskih faktora te acidoza – smatraju manje izraženim, ali svakako sumirajućim.

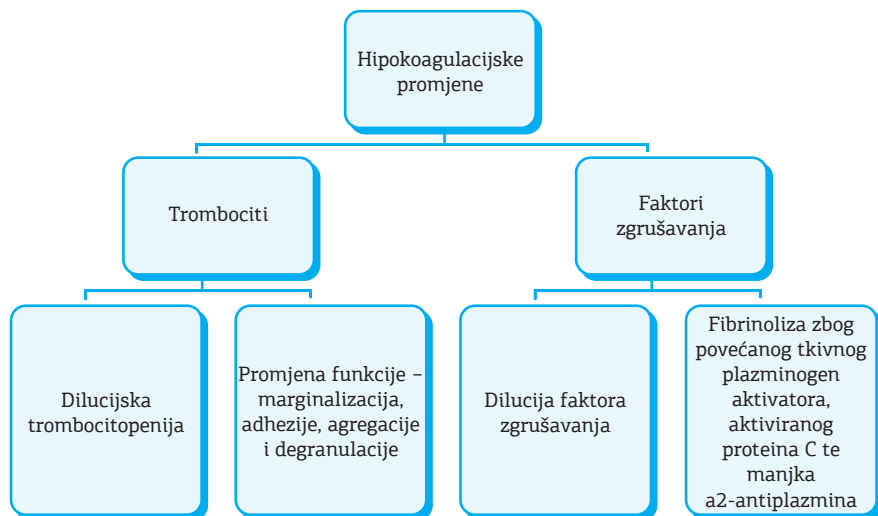
*Shema 1. prikazuje trenutnu hipotezu razvoja koagulopatije poslije traumatske ozljede mozga*



Naglašeni faktor aktivacije koagulacije i njenog prokoagulantnog učinka također je i tkivni faktor, TF (“tissue factor”), u normalnim uvjetima izložen na fibroblastima i glatkim mišićnim stanicama zida krvne žile i nevaskularnim stanicama, kao što su astrociti, periciti i epidermalne stanice. Aktivacija TF-a iz ovih drugih izvora, tj. nevaskularnog porijekla, provodi se kalpainom, cistein proteazom što cijepa citoskeletne proteine i stvara mikropartikle s TF-om. Takvi su dijelovi izrazito trombogeni i induciraju prokoagulantni sustav, što rezultira pojavom mikrotromboze s ishemijskom hipoperfuzijskom sekundarnom ozljedom mozgovine.

U stečenih pak hipokoagulacijskih promjena može se govoriti o dilucijskom manjku trombocita i njihovoj promijenjenoj funkciji ili pak o smanjenoj aktivnosti faktora koagulacije uključenih u sekundarnu hemostazu.

Shema 2. Najčešće stečene hipokoagulacijske promjene

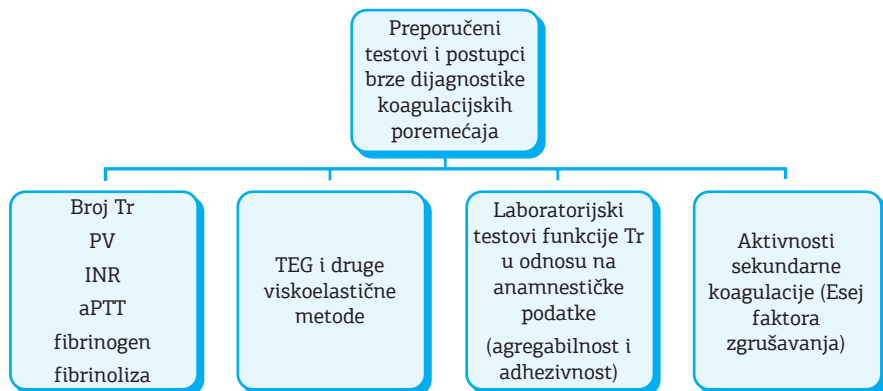


Bolesnici s koagulopatijom imaju produženo vrijeme liječenja u jedinicama intenzivnog liječenja, dulji boravak na mehaničkoj ventilaciji, dulje razdoblje bolničkog liječenja, povećanu incidenciju komplikacija i ponovljenih kranio-tomija. Razvoj koagulopatija unutar 24 sata nakon ozljede povećava mortalitet u odnosu na bolesnike koji su koagulopatiju razvili u razdoblju poslije toga.

Rana adekvatna dijagnostika i prepoznavanje problema, uz pravodoban terapijski pristup, može ublažiti loš ishod takvih bolesnika.

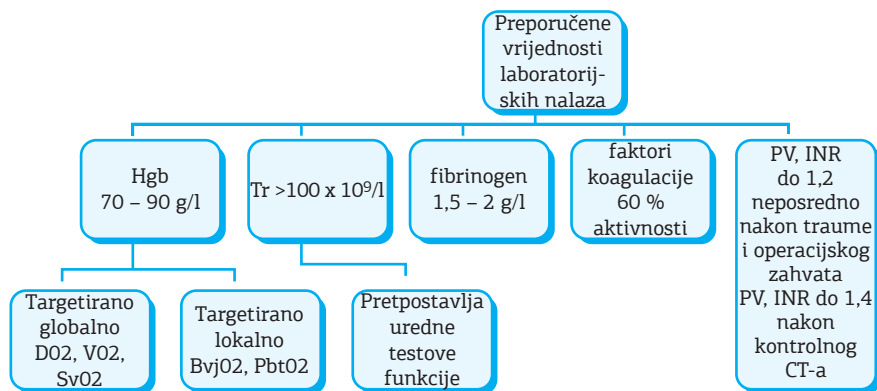
## 9.2. Dijagnostički pristup

Shema 3. Dijagnostički pristup detekciji koagulopatije pri kraniocerebralnoj ozljedi



48

Shema 4. Ciljevi kod kraniocerebralnog krvarenja



### Preporuke:

Trenutno ne postoje smjernice u zasebnom tretiranju koagulopatije u traumi mozga. Povremeno se upotrebljavaju hemostatici koji uključuju primjenu antifibrinolitika kao traneksamične kiseline od 20 do 25 mg/kg te rekombinantnog aktiviranog faktora VII (koncentracijski raspon za rFVIIa nije strogo određen i preporučuje se u krvarenjima koja su refrakтерна na provedenu terapiju, obično 20 – 120 µg/kg).



U osnovi, rani i individualizirani ciljano vođeni pristup nadoknade (laboratorij, viskoelastogram, koagulogram te kliničko stanje) prilagođeni specifičnim potrebama svakog bolesnika, kao i održavanje stanja normotermije, uz izbjegavanje acidoze i lokalnu aplikaciju hemostatika, trebao bi osigurati optimalan utjecaj na ishod liječenja bolesnika.

## 10. SPECIFIČNOSTI KOAGULACIJSKOG POREMEĆAJA U TRANSPLANTACIJSKOJ MEDICINI TE SMJERNICE ZA LIJEČENJE

### 10.1. Specifičnosti kod transplantacije jetre

Jetra je mjesto sinteze većine proteina uključenih u hemostatski sistem. Tu pripadaju prokoagulantni proteini (fibrinogen, FXI, faktori ovisni o vitaminu K (II, VII, IX, X)), antikoagulantni proteini (antitrombin, proteini ovisni o vitaminu K (protein C, protein S), profibrinolitički protein (plazminogen) i antifibrinolitički protein ( $\alpha$ 2-antiplazmin).

49

#### 10.1.1. Patofiziologija koagulopatije u bolestima jetre

Kada je funkcija jetre smanjena zbog akutnog ili kroničnog oštećenja, hemostatski sustav može biti teško narušen.

Nasuprot uobičajenom shvaćanju bolesnika s kroničnom jetrenom bolesti utemeljenom na konvencionalnim koagulacijskim testovima (PV, INR, aPTV, broj trombocita, fibrinogen), a koji sugeriraju hipokoagulabilno stanje, u njih mogu nastupiti i trombotični incidenti i krvarenja.

Razlog je u tome što ovi testovi nisu senzitivni za detekciju deficita antikoagulantnih proteina, nego detektiraju samo deficite prokoagulacijskih faktora.

Koagulacijski poremećaji koji mogu rezultirati krvarenjem uključuju trombotopeniju, poremećaj funkcije trombocita, reducirane razine faktora koagulacije, hipofibrinogenemiju i nisku razinu antifibrinolitika ( $\alpha$ 2-antiplazmin).

Istodobno, smanjena je sinteza antikoagulantnih proteina (antitrombin, protein C, protein S) i profibrinolitičkih proteina (plazminogen) te povećana razina faktora koagulacije VIII (FVIII), što pomiče ravnotežu prema hemostazi. Kako napreduje jetreno zatajenje, tako se opetovano uspostavlja delikatna ravnoteža između krvarenja i zgrušavanja. No, za razliku od osobe sa zdravom jetrom, rezerva bolesnika s uznapredovanim zatajenjem jetre vrlo je mala i podložna dekompenzaciji u smjeru krvarenja ili tromboze, osobito pod utjecajem etioloških faktora (sepsa, renalno zatajenje, kirurški zahvat).

Etiologija jetrenog zatajenja dodatni je čimbenik koji utječe na ravnotežu između krvarenja i zgrušavanja. Povećan rizik od krvarenja imaju bolesnici s Wilsonovom bolešću, virusnim hepatitisima (HCV, HBV), hemokromatozom i toksičnim bolestima jetre (npr. alkoholna). Veći rizik od nastanka trombotičnih incidenata (periferne ili vene porte) postoji kod sindroma Budd Chiari (deficit proteina C), autoimunog hepatitisa (AIH) te kod kroničnih upalnih bolesti žučnog trakta. Bolesnici s akutnim zatajenjem jetre (“acute liver failure”, ALF) imaju, uz pad koagulacijskih faktora, izrazito težak poremećaj fibrinolize, što objašnjava veći rizik od nastanka trombotičnih komplikacija.

U skladu s tim novim spoznajama proizašle su preporuke koje se odnose na postupanje prilikom invazivnih zahvata.

### **Preporuke:**

- Ne preporučuje se korekcija blago do umjereno povišenog INR-a ( $\leq 2$ ) korištenjem svježe smrznute plazme (SSP) prije invazivnih zahvata ako bolesnik aktualno ne krvari. (1C)
- Savjetuje se broj trombocita  $\leq 50 \times 10^9/l$  kao “trigger” za transfuziju trombocita prije biopsije jetre. (2C)
- Prije postavljanja monitora za invazivno mjerenje intrakranijalnog tlaka (“intracranial pressure”, ICP) u bolesnika s akutnim zatajenjem jetre preporučuje se korekcija INR-a, broja trombocita i fibrinogena. (1C)

#### **A. Korekcija INR-a:**

- SSP – često potrebna doza i do 30 ml/kg (rizik od hipervolemije + hemodilucije)
- koncentrat protrombinskog kompleksa (“prothrombin complex concentrate”, PCC) + vitamin K (brza korekcija, nedostaju prospektivne randomizirane kliničke studije u ovom području)
- rFVIIa (brza korekcija, upitna optimalna doza i trombogeni potencijal)

B. Korigirati broj trombocita na vrijednost  $\geq 50 \times 10^9/l$  transfuzijom koncentrata trombocita.

C. Korigirati fibrinogen na vrijednost  $> 1$  g/l davanjem koncentrata fibrinogena ili krioprecipitatom.

### **10.1.2. Perioperacijski poremećaji koagulacije tijekom transplantacije jetre (“orthotopic liver transplantation”, OLT)**

OLT predstavlja najveći izazov održavanju hemodinamske i hemostatske ravnoteže u bolesnika sa završnim stadijem bolesti jetre. Novonastala dinamička ravnoteža između niskih razina prokoagulantnih i antikoagulantnih faktora rezultira malom hemostatskom rezervom. Produženo trajanje zahva-

ta i ekstenzivna trauma udružena s njim, uz znatan gubitak krvi, lako poremete ovu ravnotežu. Gubitak krvi po opsegu zadovoljava, a često i višestruko nadilazi, definiciju masivnog krvarenja.

Transfuzija eritrocita i trombocita neovisni su pretkazatelji lošeg ishoda OLT-a. Korištenjem testova ROTEM/TEG moguće je smanjenje potrošnje krvi i derivata pri transplantaciji jetre.

Osnovni preduvjeti adekvatne hemostaze su prevencija i liječenje hipotermije, acidoze, hipokalcemije i anemije. Smatra se da eritrociti zauzimaju centralnu poziciju unutar krvne žile i time omogućavaju „marginalizaciju“ trombocita s posljedičnom interakcijom između trombocita i izloženog endotela stijenke oštećene krvne žile. Korištenje sustava za intraoperacijsko skupljanje i transfuziju autologne krvi (engl. “cellsaver”) omogućuje smanjenje heterologne transfuzije.

### **Preporuke:**

- Preporučuje se perioperacijsko korištenje ROTEM-a/TEG-a radi ciljanog zbrinjavanja koagulopatije. **(1C)**
- Preporučuje se održavanje perioperacijske normotermije, što smanjuje gubitak krvi i potreba za transfuzijom. **(1B)**
- Preporučuje se korekcija acidoze, istodobno sa zbrinjavanjem acidotične koagulopatije. **(1C)**
- Preporučuje se korekcija hipokalcemije tijekom masivne transfuzije na vrijednost ioniziranog kalcija ( $\text{Ca}^{2+}$ ) > 0,9 mmol/l. **(2B)**
- Preporučuje se održavati koncentraciju Hgb od 70 do 90 g/l tijekom aktivnog krvarenja. **(1C)**
- Preporučuje se razmotriti korištenje sustava za intraoperacijsko skupljanje i transfuziju autologne krvi (“cellsaver”).

### **FAZE OLT-a**

Tradicionalno, transplantacija jetre dijeli se na 4 faze:

1. preanhepatalna
2. anhepatalna
3. neohepatalna ili postreperfuzijska
4. postoperativna

#### **1. Preanhepatalna faza = hepatektomija**

Odstranjivanje priraslica u trbušnoj šupljini i presijecanje brojnih kolateralnih (portokavalnih šantova) radi mobilizacije bolesne jetre rezultiraju ekstenzivnom kirurškom traumom tijekom ove faze. Koagulopatija se pogoršava ponajprije zbog dilucije i potrošnje koagulacijskih faktora. Prekomjerna nadoknada izgubljenog volumena (uključujući davanje SSP-a) može paradoksalno povećati daljnje gubitke krvi zbog povećanja centralnog venskog

tlaka i tlaka u portalnoj cirkulaciji. Radikalno ograničenje volumne nadoknade može pojačati bubrežno zatajenje kod pojedinih bolesnika.

### **Preporuke za volumnu nadoknadu:**

- Preporučuje se smanjenje unosa tekućine te korištenje vazopresora i transfuzijskih protokola jer mogu pridonijeti manjoj potrebi za transfuzijom tijekom OLT-a. (C)
- Preporučuje se optimizacija srčanog predopterećenja korištenjem dinamičkih parametara (“stroke volume variation”, SVV; “pulse pressure variation”, PPV). (1B)
- Pri upotrebi koloidnih otopina preporučuje se korištenje koloida treće generacije jer imaju manji učinak na koagulaciju i gubitak krvi u odnosu na koloide druge generacije.

## **2. Anhepatalna faza je period od okluzije hepatalne vaskulature do reperfuzije nove jetre**

Obilježje ove faze je potpuni prestanak sinteze uz daljnju potrošnju koagulacijskih faktora. Sekundarno, povišena je razina tkivnog aktivatora plazminogena (“tissue plasminogen activator”, tPA) kao posljedica njegovog otpuštanja iz oštećenih endotelnih stanica i prestanka metabolizma istog u neperfundiranoj jetri, što može potaknuti hiperfibrinolizu i, posljedično, teško krvarenje. Fibrinoliza je vidljiva ili kao difuzno mikrovaskularno krvarenje (“oozing”) ili se može detektirati TEG/ROTEM mjerenjem. Istodobno je prisutno pogoršanje metaboličke acidoze, hipokalcemije i hipotermije što može dovesti do potpunog sloma hemostaze ako se ne korigira.

### **Preporuke za liječenje fibrinolize:**

- Preporučuje se davanje antifibrinolitika za liječenje fibrinolize. Ne preporučuje se rutinska profilaksa antifibrinolitikima. (1C)
- Preporučuje se nadoknada fibrinogena kod znatnog krvarenja, uz koncentraciju fibrinogena  $< 1,5 - 2,0$  g/l ili znakove funkcionalnog deficita fibrinogena (ROTEM/TEG). (1C)

## **3. Neohepatalna ili postreperfuzijska faza započinje otpuštanjem vaskularnih klema s vene porte i donje šuplje vene**

Neposredno nakon otpuštanja klema, ova je faza obilježena hemodinamskom nestabilnošću te hiperkalemijom tijekom nekoliko uzastopnih mjerenja. Uza to je moguća izrazita koagulopatija koja se pripisuje oslobađanju endogenih heparinoida i fibrinolitičkih tvari iz ishemične, donorske jetre.

Incidencija hiperfibrinolize nakon reperfuzije iznosi oko 60 %. U trećini slučajeva nastupa spontani oporavak hiperfibrinolize zbog preuzimanja tPA i stvaranja inhibitora tPA (“plasminogen activator inhibitor”, PAI-1) u novoj jetri. Preostale dvije trećine pokazuju difuzno krvarenje zbog fibrinolize koja se ne oporavlja spontano te je potrebno liječenje antifibrinolitikima.

Smatra se da se rezidualni dio heparina, kojim je donorski organ heparinirani prije eksplantacije, također nalazi u primateljevoj cirkulaciji i pridonosi sklonosti krvarenju.

Obično nastupa i trombocitopenija zbog zarobljavanja trombocita u sinusoidama donorske jetre (razlika broja trombocita između arterijske i venske cirkulacije može biti i do 50 %). Kao posljedica može nastupiti mikrovaskularno difuzno krvarenje. Stupanj i trajanje su varijabilni i ovise o kvaliteti donorskog grafta što ponekad, unutar nekoliko minuta od reperfuzije, može uzrokovati nekontrolirano difuzno krvarenje.

Uobičajeno, unutar 30 – 90 minuta nakon reperfuzije, nastupa hemodinamska i koagulacijska stabilizacija, uz spontani oporavak hiperfibrinolize.

### **Preporuke:**

- Preporučuje se davanje antifibrinolitika za liječenje fibrinolize. (1C)
- Ne preporučuje se rFVIIa za profilaksu. rFVIIa treba koristiti samo kao zadnji izbor pri nekontroliranom krvarenju. (1A)

Preduvjeti za uspješno korištenje rFVIIa su pH > 7,2, fibrinogen > 1,5 – 2g/l, Tr > 50x 10<sup>9</sup>/l.

## **4. Poslijeoperacijska faza**

Trombocitopenija, uzrokovana hipersplenizmom te potrošnjom i aktivacijom trombocita unutar nove jetre, postupno se oporavlja do 14. dana.

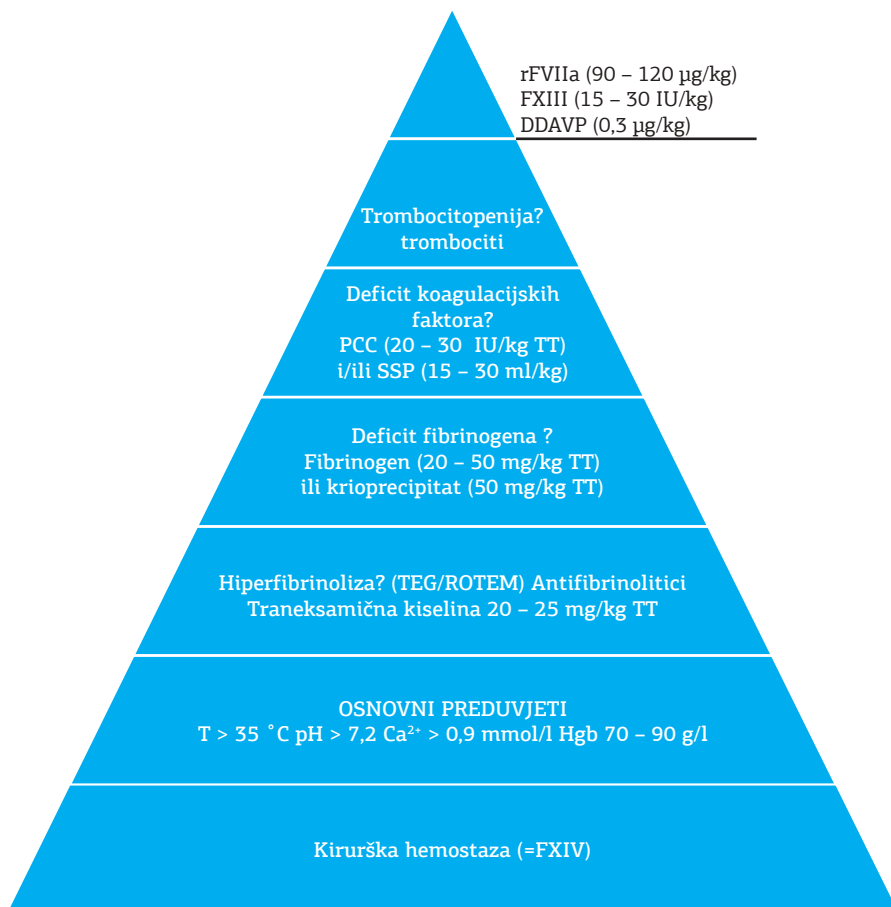
Rani oporavak faktora koagulacije uz zakašnjeni oporavak stvaranja antikoagulantnih proteina može dovesti do hiperkoagulabilnosti u pojedinih bolesnika.

Poslijeoperacijska profilaksa tromboembolijskih komplikacija niskomolekulskim heparinima (“low molecular weight heparin”, LMWH) u transplantiranih bolesnika nije uobičajena u svim transplantacijskim centrima. Novije studije podupiru korištenje profilaktičkih doza LMWH-a.

U bolesnika sa sindromom Budd Chiari (deficit proteina C) i nakon OLT-a postoji sklonost hiperkoagulabilnosti te se uobičajeno uvodi antikoagulantna terapija (npr. terapijske doze LMWH-a, u daljnjem tijeku peroralni antikoagulansi).

Ponekad se i u ovoj fazi mogu evidentirati opsežna krvarenja. Liječenje ovisi o etiologiji (revizijski operacijski zahvat kod “kirurških krvarenja” ili daljnje usmjereno liječenje kod “koagulacijskih”). Kod teških koagulacijskih krvarenja, kao posljednja opcija, ostaje - “off label” - primjena rFVIIa.

Shema 5. Koagulacijsko zbrinjavanje tijekom transplantacije jetre (prilagođena iz Görlinger K., 2006)



### Napomene:

- Terapija treba uvijek započeti od baze piramide prema vrhu.
- Doza od 20 IU/kg TT PCC odgovara količini od 20 – 30 ml/kg TT SSP-a.
- Desmopresin (DDAVP) razmotriti kod poremećaja funkcije trombocita (npr. uremija).
- „Off label“ primjena rFVIIa kod masivnog difuznog krvarenja uz pH > 7,2; fibrinogen > 1,5 – 2g/l; Tr > 50 x 10<sup>9</sup>/l

## 10.2. TRANSPLANTACIJA BUBREGA I GUŠTERAČE

### Koagulopatija kod bolesti bubrega

Bolesnici s kroničnom bolešću bubrega razvijaju poremećaj funkcije trombocita koji se pripisuje oštećenoj funkciji glikoproteinskih receptora (GPIIb/IIIa receptor), smanjenom otpuštanju adenzindifosfata (ADP) i serotonina iz trombocitnih granula te manjkavom metabolizmu arahidonske kiseline i prostaciklina. Uremični toksini dodatno pogoršavaju funkciju trombocita, stimulirajući otpuštanje dušičnog oksida.

U bolesnika s akutnim i uznapredovanim zatajenjem bubrega postoji povećana sklonost krvarenju.

Sprječavanje i liječenje krvarenja u bolesnika sa zatajenjem bubrega

#### Preporuke:

- Savjetuje se korištenje konjugiranih estrogena u uremiji. (2C)

Odnosi se na spontana krvarenja, osobito gastrointestinalna i intrakranijska te preventivno prije većih operacijskih zahvata. Djelotvorna je jednokratna doza 25 – 50 mg estradiola per os.

- Savjetuje se razmotriti primjenu desmopresina za smanjenje krvarenja tijekom operacijskih zahvata i zbrinjavanje akutnih krvarenja u uremičnih bolesnika. (2C)

Desmopresin je djelotvoran u profilaksi i liječenju perioperacijskog krvarenja. Djelotvorna je jednokratna doza od 0,3 µg/kg, primijenjena intravenski ili supkutano.

Ostale mjere koje smanjuju rizik od krvarenja:

- hemodijaliza ili peritonealna dijaliza odstranjuje uremične toksine i time poboljšava funkciju trombocita
- korekcija anemije eritropoetinom poboljšava funkciju trombocita.

U liječenju uremičnih krvarenja još se koriste:

- transfuzije trombocita
- traneksamična kiselina – samo kad ostale terapijske mjere nisu učinkovite.

Krvarenje može nastati zbog trombocitopenije, smanjene funkcije trombocita te ostatnog heparina nakon hemodijalize. Tijekom zahvata ubrizgava se dodatni heparin u manjoj dozi što može pridonijeti razvoju koagulacijskih poremećaja nakon reperfuzije, a koji se u pravilu spontano oporavljaju. Tijekom transplantacije bubrega krvarenje je uobičajeno manjeg opsega i malokad je potrebna transfuzija krvi.

Kod istodobne transplantacije gušterače i bubrega (engl. „simultaneous pancreas – kidney transplantation“, SPKT) osobitost su dvije arterijske i venske reperfuzije koje povećavaju mogućnost koagulacijskih poremećaja, uključujući fibrinolizu.

### 10.3. TRANSPLANTACIJA SRCA

Uzroci krvarenja u bolesnika s transplantacijom srca najčešće su multifaktorijski: nedostatna kirurška hemostaza (brojne šavne linije na mjestima pripajanja velikih krvnih žila, priraslice od prijašnjih operacija na srcu), koagulopatija.

Preoperativna procjena funkcije koagulacijskog sistema primatelja uključuje utvrđivanje općeg stanja bolesnika, posebno funkcije jetre i bubrega, prisutnost djelovanja antikoagulacijske ili antiagregacijske terapije te polazne vrijednosti rezultata standardnih laboratorijskih (PV, aPTV, koncentracija fibrinogena, broj trombocita) i POC metoda (tromboelastografija/tromboelastometrija).

#### **Preporuke:**

- Adekvatna kirurška hemostaza.
- Rutinsko davanje antifibrinolitika (TXA 1 g po indukciji i poslije protamina).
- Postizanje općih preduvjeta (Hgb > 80 g/l, pH > 7,2, Ca<sup>2+</sup> > 1 mmol/l, T > 36 °C)
- Korekcija koncentracije koagulacijskih faktora i trombocita na temelju kliničke procjene i rezultata standardnih i/ili POC metoda.
  - ✧ koncentrat fibrinogena/krioprecipitat 30 mg/kg (ako je f < 1 g/l ili MCFib < 9)
  - ✧ protrombinski kompleks 20 IU/kg ili SSP 10 ml/kg (ako je INR > 1,5, aPTV > 1,5 x, C<sub>Tex</sub> > 90, C<sub>Thep</sub> > 120)
  - ✧ koncentrat trombocita 10 ml/kg (ako je Tr < 50 x 10<sup>9</sup>/l, A10ex < 40 uz A10fib > 10, ASPI < 20, ADP < 20)
  - ✧ rFVIIa (90 µ/kg)

Krvarenje poslije zahvata više od 400 ml/prvi sat, više od 300 ml/drugi sat ili više od 200 ml/po satu nadalje svakako zahtijeva dodatnu kiruršku reeksploraciju.



# 11. SPECIFIČNOSTI KOAGULACIJSKIH POREMEĆAJA U ELEKTIVNOJ KIRURGIJI

## 11.1. SPECIFIČNOSTI KOAGULACIJSKIH POREMEĆAJA U ELEKTIVNOJ KIRURGIJI JETRE I ŽUČNIH VODOVA

Primarni ili sekundarni tumori jetre, različite ciste te posljedice ranijih upalnih bolesti ili kirurških zahvata uobičajena su etiologija u elektivnoj kirurgiji jetre. Opseg zahvata ovisi o proširenosti i lokalizaciji patološkog procesa, od resekcije jedne metastaze do proširene desne hepatektomije nakon koje preostaje manje od trećine zdravog jetrenog tkiva.

Nužna je optimizacija nadoknade tekućine da bi se održala adekvatna perfuzija ciljnih organa uz istodobno održavanje niskog centralnog venskog tlaka (CVT). Uz niži CVT manji je tlak u hepatalnim venama, a time i gubitak krvi tijekom resekcije. Gubitak i nadoknada krvi imaju velik utjecaj na perioperacijski ishod. Prema dostupnoj literaturi transfuzija koncentrata eritocita može biti povezana s ranijom pojavom recidiva karcinoma i smanjenim preživljenjem ove skupine bolesnika.

Kirurški postupci djelomičnog (engl. “pringle maneuver”) ili potpunog (engl. “hepatic vascular exclusion”, HVE) prekidanja dotoka krvi u jetru smanjuju gubitak krvi tijekom resekcije. Izraz “pringle maneuver” odnosi se na postavljanje stezaljke (“klemle”) na hepatalnu arteriju i portalnu venu u hepatoduodenalnom ligamentu, čime se prekida dotok krvi u jetru. HVE uključuje „pringle maneuver“ uz postavljanje stezaljke na infrahepatalnu i suprahepatalnu donju šuplju venu, čime se jetra potpuno isključuje iz cirkulacije. Kraća razdoblja prekida cirkulacije naizmjenice s puštanjem (tzv. preklemanje) i/ili ishemijsko prekonicioniranje može smanjiti ishemijsko-reperfuzijsko oštećenje jetre.

### Preporuke:

- Preporučuje se smanjenje unosa tekućine i održavanje niskog CVT-a jer mogu pridonijeti manjem gubitku krvi tijekom resekcije jetre. (**B**)
- Preporučuje se optimizacija srčanog predopterećenja korištenjem dinamičkih parametara (“stroke volume variation” SVV; “pulse pressure variation” PPV) s obzirom na to da drastično ograničenje volumne nadoknade može pojačati bubrežno zatajenje u pojedinih bolesnika. (**1B**)
- Savjetuje se razmotriti primjenu antifibrinolitika u bolesnika s cirozom podvrgnutih resekciji jetre. (**2C**)
- Ako tijekom zahvata dođe do opsežnijeg krvarenja, preporučuje se koristiti PREPORUKE za korekciju poremećaja koagulacije tijekom transplantacije jetre i shemu koagulacijskog zbrinjavanja tijekom transplantacije jetre s preporučenim dozama (Shema 5).

## 11.2. SPECIFIČNOSTI KOAGULACIJSKOG ZBRINJAVANJA U ELEKTIVNOJ KIRURGIJI ŽELUCA I CRIJEVA

Multimodalni pristup u elektivnoj kirurgiji želuca i crijeva predstavlja niz mjera s ciljem poboljšanja ishoda bolesnika. Sprječavanje koagulacijskih poremećaja jedan je od sastavnih dijelova zbrinjavanja. Individualizirani pristup nadoknade tekućine uz sprječavanje hipovolemije i hipervolemije smanjuje poslijeoperacijske komplikacije.

### Preporuke:

- Preporučuje se optimizacija srčanog predopterećenja korištenjem dinamičkih parametara (“stroke volume variation” SVV, “pulse pressure variation” PPV). (1B)
- Savjetuje se nadoknada ekstracelularnih gubitaka brzinom od 0,5 – 1,0 ml/kg/h plus diureza. (2C)
- Hemodinamska stabilizacija izoonkotskim koloidnim otopinama (albumin, hidroksietilškrob) uzrokuje manje edema tkiva u odnosu na kristaloidne otopine. (C)
- Savjetuje se korištenje balansiranih kristaloidnih i koloidnih otopina. (2C)
- Preporučuje se održavanje perioperacijske normotermije jer se time smanjuje gubitak krvi i potreba za transfuzijom. (1B)
- Preporučuje se održavati koncentraciju Hgb od 70 – 90 g/l tijekom aktivnog krvarenja. (1C)

## 12. ZAVRŠNE PREPORUKE ZA LIJEČENJE BOLESNIKA S MASIVNIM KRVARENJEM

1. Preporučujemo prijeoperacijsko detaljno uzimanje anamneze bolesnika iz koje možemo dobiti podatke o sklonosti krvarenju, mogućim koagulacijskim poremećajima u obitelji te o prijeoperacijskom uzimanju određenih lijekova. (1C)
2. Podatci dobiveni prijeoperacijskim upitnicima važniji su od provođenja rutinskih koagulacijskih testova (kao što su aPTT, PT i koncentracija trombocita). (1C)
3. Preporučujemo da se procjena anemije u bolesnika u kojih postoji rizik od krvarenja provede 4 – 8 tjedana prije elektivnog kirurškog zahvata. (1C)
4. Ako se u bolesnika utvrdi anemija, preporučujemo otkrivanje uzroka anemije. (1C) Ako je uzrok anemije nedostatak željeza, preporučujemo provođenje nadomjesnog liječenja željezom (oralno ili intravenski). (1B)
5. Preporučujemo pravodobnu i agresivnu stabilizaciju srčanog izbačaja u bolesnika tijekom kirurškog zahvata. (1B)

6. Preporučujemo izbjegavanje hipervolemije bolesnika izazvane davanjem kristaloidnih ili koloidnih otopina radi poboljšanja srčanog predopterećenja. **(1B)**
7. Preporučujemo da ciljne vrijednosti hemoglobina u krvi bolesnika tijekom aktivnog krvarenja budu između 70 – 90 g/l. **(1C)**
8. Preporučujemo inspiracijsku frakciju kisika držati visokom (ali ne višom od 26,7 kPa, odnosno 200 mmHg) da bi se spriječila arterijska hipoksemija u bolesnika koji krvari. **(1C)**
9. Preporučujemo stalnu procjenu stanja bolesnika na temelju podataka dobivenih ponavljanim mjerenjima hemodinamskih parametara, transporta kisika i procjenom volumskog statusa bolesnika. **(1C)**
10. Preporučujemo restriktivan pristup u transfuzijskom liječenju bolesnika da bismo smanjili ili izbjegli nastup mogućih komplikacija transfuzijskog liječenja. **(1A)**
11. Osoblje koje sudjeluje u transfuzijskom liječenju treba poznavati neželjene reakcije uzrokovane transfuzijom te, uz rano prepoznavanje komplikacija, treba biti sposobno pružiti brzo i prikladno liječenje. **(1C)**
12. Preporučujemo da krv i krvni preparati koji će se dati bolesniku moraju prethodno biti pripremljeni prema postojećim nacionalnim transfuziološkim i zakonskim odredbama. **(1C)**
13. Preporučujemo da se prije primjene krvi i krvnih preparata moraju poštivati sve postojeće procedure identifikacije bolesnika. **(1C)**
14. Preporučujemo da se u bolesnika u kojih se očekuje veće krvarenje tijekom kirurškog zahvata provede skupljanje i vraćanje staničnog dijela (eritrocita) krvi u bolesnika. **(1A)**
15. Preporučujemo održavanje perioperacijske normotermije bolesnika. **(1B)**
16. Preporučujemo održavanje normalnog pH krvi bolesnika. U bolesnika u kojih je došlo do razvoja acidoze, preporučujemo korekciju acidoze. **(1C)**
17. U bolesnika u kojih su vrijednosti fibrinogena manje od 1,5 – 2,0 g/l ili ako postoje znakovi funkcionalnog deficita fibrinogena izmjereni ROTEM/TEG aparatom mogu biti presudni za nadoknadu fibrinogena. **(1C)**
18. Preporučujemo da se u bolesnika u kojih postoji laboratorijski nalaz sniženih vrijednosti fibrinogena (< 1 g/l) i produljenih vrijednosti protrombinskog vremena te aktiviranog tromboplastinskog vremena (> 1,5 x u odnosu na normalne vrijednosti), i u kojih se s velikom sigurnošću očekuje masivno krvarenje, započne s ranom infuzijom (transfuzijom) svježih smrznute plazme u dozi od 15 ml/kg. **(1C)**

19. Ako je krvarenje u bolesnika povezano sa sumnjom da je riječ o manjku ili slabijoj funkciji fibrinogena, preporučujemo upotrebu koncentrata fibrinogena ili većih količina svježe smrznute plazme (20 – 30 ml/kg) od uobičajenih (10 – 15 ml/kg). **(1C)**
20. Preporučujemo da terapiju ASK-om treba nastaviti do operacije u bolesnika u kojih se izvodi kardijalni i većina nekardijalnih zahvata. **(1C)**
21. Klopidogrel povećava perioperacijsko krvarenje te ga preporučujemo ukinuti 5 dana prije kirurškog zahvata. **(1C)**
22. Preporučujemo ponovno uzimanje antiagregacijske terapije u bolesnika poslije operacije što je moguće ranije radi sprječavanja trombotične aktivacije. **(1C)**
23. Preporučujemo davanje profilaktične doze niskomolekularnog heparina u bolesnika 8 – 12 sati prije kirurškog zahvata. **(1B)**
24. U bolesnika koji uzimaju peroralnu antikoagulacijsku terapiju preporučujemo davanje protrombinskog kompleksa koncentrata (PCC) i vitamina K. **(1B)**
25. U bolesnika u kojih se procjenjuje mogući veći gubitak krvi preporučujemo davanje traneksamične kiseline. **(1A)**
26. U bolesnika u kojih je poznata anamneza krvarenja (urođene ili stečene bolesti, neki rjeđi poremećaji i sl.) preporučujemo prije i perioperacijski nadzor specijalista hematologa. **(1C)**
27. U bolesnika s hemofilijom i drugim rijetkim poremećajima koagulacije preporučujemo provođenje kirurških zahvata u specijaliziranim centrima koji imaju iskustva u liječenju poremećaja koagulacije. **(1C)**

## 13. Literatura:

1. Afshari A, Wikkelo A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD007871.
2. Allard CB, Scarpellini S, Rhind SG, et al. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2009; 67(5): 959-967.
3. Andrew J. Page, David A. Kooby. Perioperative management of hepatic resection.
4. *Gastrointest Oncol* 2012; 3: 19-27.
5. Ansell J. Bleeding in Very Old Patients on Vitamin K Antagonist Therapy. *Circulation* 2011; 124: 769-771.
6. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 (2 Suppl).
7. Arnékián V, Camous J, Fattal S, Rézaiguia-Delclaux S, Nottin R, Stéphan F. Use of prothrombin complex concentrate for excessive bleeding after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Sep; 15(3): 382-9.
8. Aarts PA et al. Blood platelets are concentrated near the wall and red blood cells, in the center in flowing blood. *Arteriosclerosis* 1998; 8: 819-824.
9. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, Thomas D, Wee M, Clyburn P, Walker I, Brohi K, et al. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. *Anaesthesia*. 2010 Nov; 65(11): 1153-61.
10. Bagalin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Graeves M. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol*. 2006; 133: 19-34.
11. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, Brennan DM, Hacke W, Montalescot G, Steinhubl SR, Topol EJ. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation*. 2010 Jun 15; 121(23): 2575-83.
12. de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 2008; 106: 32-44.
13. Bonhomme F, Ajenberg N, Schved JF, Mollieux S, Samama CM. Pre-interventional haemostatic assessment. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 142-162.
14. Brohi K, Singh J, Heron M i sur. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003; 54: 1127-1130.
15. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: Mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care*. 2007; 13(6): 680-685.
16. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Manley GT, Mackersie RC, Pitter JF. Early coagulopathy after traumatic brain injury: the role of hypoperfusion and the protein C pathway. *J Trauma*. 2007;63(6):1254-1261: discussion 1261-1262.
17. Cabral KP, Ansell N, Hylek EM: Future directions of stroke prevention in atrial fibrillation: the potential impact of novel anticoagulants and stroke risk stratification. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 441-9.
18. Callum JL and Rizoli S. Assessment and management of massive bleeding: coagulation assessment, pharmacologic strategies, and transfusion management: *Am J Haemat*. 2012, p 522- 528.
19. Carrick MM, Tyroch AH, Youens CA, Handley T. Subsequent development of thrombocytopenia and coagulopathy in moderate and severe head injury; support for serial laboratory examination. *J Trauma*. 2005; 58(4): 725-9.
20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
21. Costanzo MR et al. ISHLT Guidelines for the care of the heart transplant recipients *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(8): 914-956.
22. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, 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: 23-32.
23. Dai Y, Lee A, Critchley LA, White PF. Does thromboelastography predict postoperative thromboembolic events? A systematic review of the literature. *Anesth Analg*. 2009; 108(3): 734-742.
24. D'Andrea G, D'Ambrosio PL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, Grandone E, Margaglione M. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*. 2005; 105: 645-9.25. Dara SI, Rana R, Alessa B,

- Moore SB, Gajic O. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med* 2005; 33: 2667-2671.
26. De Oliveria C O, Reimer A G, Da Rocha A B, Grivicich I, Schneider R F, Roisenberg I, Regner A, and Simo D. (2007). Plasma von Willebrand factor levels correlate with clinical outcome of severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 24, 1331-1338.
  27. Douxfilis J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on large panel or routine or specific coagulation assays. *Thromb Haemost* 2012; 107: 985-97.
  28. Eliquis Summary of Product Characteristics. Available at: [http://www.eliquis.eu/eliquis\\_smpc.aspx](http://www.eliquis.eu/eliquis_smpc.aspx). Accessed May 2013.
  29. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel Oral Factor Xa and Thrombin Inhibitors in the Management of Thromboembolism. *Ann Rev Med* 2011; 62: 41-57.
  30. Falati S, Liu Q, Gross P, Merrill-Skoloff G, Chou J, Vadendries E, Celi A, Croce K, Furie B C, and Furie B (2003). Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin. *J. Exp. Med.* 197, 1585-1598.
  31. Feldman et al. ISLHT Guidelines for mechanical support *J Heart Lung Transplant* 2013;32:157-187
  32. Ferreira J, Delossantos M. The clinical use of prothrombin complex concentrate. *J Emerg Med.* 2013; 44(6): 1201-10.
  33. Freyburger G, Macouillard G, Labrousche S, et al. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res* 2011; 127: 457-65.
  34. Fries D, Innerhofer P, Klinger A et al. The effect of the combined administration of colloids and lactate Ringer's solution on the coagulation system: an in vitro study using thrombelastograph coagulation analysis (ROTEG). *Anesth Analg* 2002; 94: 1280-1287.
  35. Gader C, Naess PA, Frischknecht CE et al. Scandinavian Guidelines The massively bleeding patient. *Scand J Surg* 2008; 97: 15-36.
  36. Geeraedts LM, Demiral H, Schaap NP i sur. „Blind“ transfusion of blood products in exsanguinating trauma patients. *Resuscitation.* 2007; 73: 382-388.
  37. Goringler K, Dirkmann D, Müller-Beissenhirtz H, Paul A, Hartmann M, Saner F: Thromboelastometry-based perioperative coagulation management in visceral surgery and liver transplantation: experience of 10 years and 1105 LTX. *Liver Transpl* 2010; 16: S86.
  38. Gonzalez E, Kashuk JL, Moore EE, Silliman CC. Differentiation of enzymatic from platelet hypercoagulability using the novel thrombelastography parameter delta (delta). *J Surg Res.* 2010; 163(1): 96-101.
  39. Goringler K, Dirkmann D, Hanke AA i sur. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogenic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anaesthesiology* 2011; 115: 1179-1191.
  40. Grottke O. Coagulation management. *Curr Opin Crit Care.* 2012 Dec; 18(6): 641-6.
  41. Halpern CH, Reilly PM, Turtz AR, Stein SC. Traumatic coagulopathy: the effect of brain injury. *J Neurotrauma.* 2008; 25(8): 997-1001.
  42. Hardy JF, Moerloose P, Sammama M. Massive transfusion coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 2004; 51: 293-310.
  43. Harhangi BS, Kompanje EJ, Leebeek FW, Maas AI. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*, 2008; 150(2): 165-175; discussion 175.
  44. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat ClinPractNephrol* 2007; 3: 138-153.
  45. Görlinger K. Coagulation management during liver transplantation. *Hamostaseologie* 2006; 26 (Suppl 1): 64-75.
  46. Goringler K et al. Potential value of transfusion protocols in cardiac surgery *Curr Opin Anesthesiol* 2013, 26: 230-243.
  47. Hirsh J, Bauer HA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest.* 2008; 133: 141S-59S.
  48. Imberti D, Barillari G, Biasioli C, et al. Prothrombin complex concentrates for urgent anticoagulation reversal in patients with intracranial hemorrhage. *Pathophysiol Haemost Tromb.* 2009; 36: 259-267.
  49. Johansson PI, Stensballe J and Ostrowski SR. Current management of massive hemorrhage in trauma. *Scand J of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2012; 20:47.
  50. Joshi GP. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anaesth Analg.* 2005; 101: 601-605.
  51. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012; 344.

52. Kozek Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 2005; 103: 654-60.
53. Kozek-Langenecker, Sibylle A. ; Afshari, Arash; Albaladejo, Pierre; Satullano; Cesar Aldecoa, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 270-382.
54. Kozak-Langenecker SA, et al. Management of massive operative blood loss 2007; *Minerva Anestesiologica* 73; 401-413.
55. Kozak-Langenecker SA, et al. Management of severe perioperative bleeding. *EJA*.2013; 30:270-382.
56. Kushimoto S, Shibata Y, Yamamoto Y. Implications of fibrinogenolysis in patients with closed brain injury. *J Neurotrauma*. 2003; 20(4): 357-363.
57. Kushimoto S, Yamamoto Y, Shibata Y, Sato H, Koido Y. Implications of excessive fibrinolysis and alpha(2)- plasmin inhibitor deficiency in patients with severe head injury. *Neurosurgery*. 2001; 49(5): 1084-1089; discussion 1089-1090.
58. Lawson J, Murphy M. Challenges for providing effective hemostasis in surgery and trauma. *Simin Hematol* 2004; 41 (Suppl 1): 55-64.
59. Leissing CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation; a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008; 83: 137-43.
60. Liumburno GM, Bannardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. II. The intra-operative period. *Blood Transfus*. 2011; 9(2): 189-217 .
61. Lisman T, Porte RJ. Towards a rational use of low-molecular-weight heparin in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 1063.
62. Livio M, Mannucci PM, Vigano G, et al. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 1986; 315: 731-735.
63. Lustenberger T, Talving P, Kobayashi L, et al. Time course of coagulopathy in isolated severe traumatic brain injury. *Injury*. 2010; 41(9): 924-928.
64. Mani H, Hesse C, Strtmann G, et al. Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost* 2011; 106: 156-64.
65. Manno C, Bonifati C, Torres DD, Campobasso N, Schena FP. Desmopressin acetate in percutaneous ultrasound-guided kidney biopsy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 850-855.
66. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997; 90: 2515-2521.
67. Marijon E, Fauchier L, Le Heuzey JY. New antithrombotic drugs and European approval process. *Lancet* 2011; 378: 662-3.
68. Martini WZ, Pusateri AE, Uscilowicz JM et al. Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. *J Trauma* 2005; 58: 1002-1009.
69. Massicotte L, Thibeault L, Beaulieu D, Roy JD, Roy A. Evaluation of cell salvage autotransfusion utility during liver transplantation. *HPB* 2007; 9: 52-57.
70. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassiné MP, Seal RF, Roy A. Reduction of blood product transfusions during liver transplantation. *Can J Anaesth* 2005; 52: 545-546.
71. Meybohm P, Zacharowski K and Weber CF. Point-of-care coagulation management in intensive care medicine. *Critical Care* 2013, 17: 218.
72. Moser M, Bode C. Anticoagulation in atrial fibrillation- A new era has begun. *Haemostaseologie* 2012; 32: 37-39.
73. Ngaage DL, Bland JM. Lessons from aprotinin: is the routine use and inconsistent dosing of tranexamic acid prudent? Meta-analysis of randomised and large matched observational studies. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Jun; 37(6): 1375-83.
74. Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG, et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *J Trauma* 2008; 64:1459-1463.
75. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 743-53.
76. Oldgren J, Alings M, Darius H, et al.; on behalf of the RE-LY Investigators. Risks for Stroke, Bleeding, and Death in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dabigatran or Warfarin in Relation to the CHADS2 Score: A Subgroup Analysis of the RE-LY Trial. *Ann Intern Med* 2011; 155: 660-667.
77. Olson JD, Kaufman HH, Moake J, et al. The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery*. 1989; 24(6); 825-832.
78. Page AJ, Kooby DA. Perioperative management to hepatic resection. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 19-27.

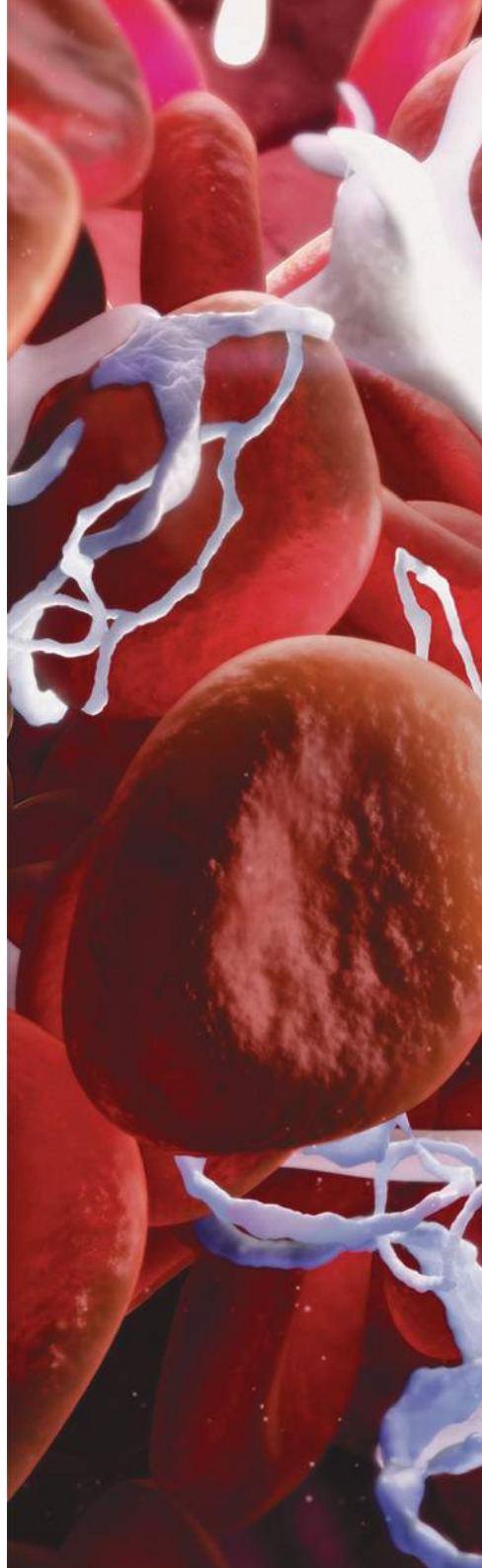
79. Palareti G. Bleeding with anticoagulant treatments. *Haemostaseologie* 2011; 31: 237-242.
80. Paty I, Trellu M, Destors JM, Cortes P, Boëlle E, Sanderink G. Reversibility of the anti-Fxa activity of idrabiotaparinux (biotinylated idraparinux) by intraveous avidin infusion. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 722-9.
81. Pethak A, Dutta S, Marwaha N, Singh D, Varma N, Mathuiya SN. Change in tissue thromboplastin content of brain following trauma. *Neurol India.* 2005; 53(2): 178-182.
82. Perel P, Roberts I, Shakur H, et al. Haemostatic drugs for traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD007877.
83. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511-20.
84. Pradaxa, summary of product characteristics. Available at <http://www.pradaxa.com>. Accessed May 2013.
85. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008; 108: 71-77.
86. Ramaker AJ, Meyer P, van der Meer J, et al. Effects of acidosis, alkalosis, hyperthermia and hypothermia on haemostasis: results of point-of-care testing with the thromboelastography analyzer. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009 Sep; 20(6): 436-9.
87. Rink C, and Khanna S (2011). Significance of brain tissue oxygenation and the arachidonic acid cascade in stroke. *Antioxid. Redox. Signal* 14, 1889-1903.
88. Roberts I, Shakur H, et al., CRASH-trial collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 1096-1101, 1101 e1091-1092.
89. Roberts LN, Patel RK, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. *Br J Haematol* 2010; 148: 507e21.
90. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coates TJ et al, Task Force for Advanced Bleeding Care in trauma. management of bleeding following major trauma. an updated European guidelines. *Crit Care* 2010, 14: 52.
91. Ruiz C and Andersen M. Treatment of acute coagulopathy associated with trauma. *ISRN Critical Care* 2013, 1-7.
92. Saggari V, Mittal RS, Vyas MC. Hemostatic abnormalities in patients with closed head injuries and their role in predicting early mortality. *J Neurotrauma.* 2009; 26(10): 1665-1668.
93. Schnuriger B, Inaba K, Abdelsayed GA, et al. The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma.* 2010; 68(4): 881-5.
94. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, Kim RB, Roden DM, Stein CM. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med.* 2008; 358: 999-1008.
95. Schoechl H. Coagulation management in major trauma. *Haemostaseologie* 2006, 26 (Suppl 1): S50-S55.
96. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, Wood P, Kesteven P, Daly AK, Kamali F. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood.* 2005;106: 2329-33.
97. Schreiber MA, Perkins JG, Kiraly L, et al. Early predictors of massive transfusion in combat casualties. *J Am Coll Surg.* 2007; 64: 541-545.
98. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest.* 2010; 137: 209-220.
99. Sniecinski RM, Karkouti K, Levy JH. Managing clotting: a North American perspective. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012 Feb; 25(1): 74-9.
100. Sørensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: Prothrombin complex concentrates--evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care.* 2011; 15(1): 201.
101. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coates TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2013; 17(2): R76.
102. Spinella PC, Holcomb JB. Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood Rev.* 2009; 23: 231-240.
103. Schroeder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall E, et al. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 438-441.
104. Stanca CM, Montazem AH, Lawal A, Zhang JX, Schiano TD. Intranasal desmopressin versus blood transfusion in cirrhotic patients with coagulopathy undergoing dental extraction: a randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jan; 68(1): 138-43.
105. Stein SC, Smith DH. Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2004; 1(4): 479-488



106. Stein S C, Graham, D J, Chen X H, and Smith D H (2004). Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury. *Neurosurgery* 54, 687-691.
107. Sun J C, Whitlock R, Cheng J i sur. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J* 2008; 29: 1057-1071.
108. Talving P, Benfield R, Hadji Zacharia P, Inaba K, Chan L S, Demetriades D. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. *J Trauma*.
109. Tanos M, Dunning J. Is recombinant activated factor VII useful for intractable bleeding after cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2006; 5(4): 493-8.
110. Thomas D, Wee M, Clayburn P, Walker I, et al. Blood transfusion and the anaesthetists: management of massive haemorrhage. *Anaesthesia*. 2010; 65:1153-1161.
111. Tian H L, Chen H, Wu B S, et al. – Dimer as predictor of progressive hemorrhagic injury in patients with traumatic brain injury: analysis of 194 cases. *Neurosurg Rev*. 2010; 33(3): 359-365; discussion 365-366.
112. Trowbridge C, Stammers A, Klayman M, et al. Characteristics of uncontrolled hemorrhage cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2008; 40: 89-93.
113. Uprichard J, Manning R A, Laffan M A, monitoring heparin anticoagulation in the acute phase response. *Br J Haematol*. 2010; 149: 613-9.
114. Vamvakas E C, Carven J H. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery. *Transfusion*. 1999; 39: 701-710.
115. Vamvakas E C. Platelet transfusion and postoperative infection in cardiac surgery. *Transfusion* 2007; 47: 352-354 (letter) author reply 354-356.
116. Van P Y, Cho S D, Underwood S J, Morris M S, Watters J M, Schreiber M A. Thrombelastography versus anti-Factor Xa levels in the assessment of prophylactic-dose enoxaparin in critically ill patients. *65 J Trauma* 2009; 66(6): 1509-1515; discussion 1515-1517.
117. Van Ryn J, Strangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-27.
118. Wafaisade A, Lefering R, Tjardes T, et al. Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2010; 12(2): 211-219.
119. Warkentin T E, Margets P, Connolly S J, et al. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood* 2012; 119: 2172-74.
120. Weber C F, Grolinger K, Meininger D i sur. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117: 531-547.
121. Wilder D M, Reid T J, Bakaltecheva I B. Hypertonic resuscitation and blood coagulation : in vitro comparison of several hypertonic solutions for their action on platelets and plasma coagulation. *Thromb Res* 2002; 107: 255-261.
122. Xarelto Summary of Product Characteristics. Available at <http://www.xarelto.com/en/information-on-xarelto/summary-of-product-characteristics>. Accessed May 2013.
123. Yee D L, Sun C W, Bergeron A L, Dong J F, and Bray P F (2005). Aggregometry detects platelet hyperreactivity in healthy individuals. *Blood* 106, 2723-2729.
124. Yee D L, Sun C W, Bergeron A L, Dong J F, and Bray P F (2006). Platelet hyperactivity generalizes to multiple forms of stimulation. *J. Thromb. Haemost.* 4, 2043-2050.
125. Yokota H, Naoe Y, Nakabayashi M, Unemoto K, Kushimoto S, Kurokawa A, Node Y, and Yamamoto Y (2002). Cerebral endothelial injury in severe head injury: the significance of measurements of serum thrombomodulin and the von Willebrand factor. *J. Neurotrauma* 19, 1007-1015.
126. Young G, Yonekawa K E, Nakagawa P A, Blain R C, Lovejoy A E, Nugent D J. Recombinant activated factor VII effectively reverses the anticoagulant effects of heparin, enoxaparin, fondaparinux, argatroban, and bivalirudin ex vivo as measured using thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007; 18: 547-53.
127. WHO Guidelines for the Management of Postpartum Haemorrhage and Retained Placenta. Geneva: World Health Organization; 2009. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Pristupljeno 01. 08. 2013. dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131942/pdf/TOC.pdf>

Zagreb, 2016.





Hrvatsko društvo za anesteziologiju i intenzivno liječenje  
Croatian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine



**octapharma**  
For the safe and optimal use of human proteins

Zagreb, 2016.