

## Postępowanie w krwawieniach u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii kardiologicznej

Opinia Zespołu Ekspertów Asocjacji Intensywnej Terapii Kardiologicznej oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego we współpracy ze specjalistami z innych dziedzin medycyny

Wiktor Kuliczkowski<sup>1</sup>, Marek Gierlotka<sup>2</sup>, Agnieszka Tycińska<sup>3</sup>, Izabela Wojtkowska<sup>4</sup>, Barbara Zawiślak<sup>5</sup>, Robert Zymliniński<sup>6</sup>, Marcin Barylski<sup>7</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>8</sup>, Artur Mamcarz<sup>9</sup>, Filip M. Szymański<sup>8</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>10,11</sup>, Artur A. Antoniewicz<sup>12</sup>, Waldemar Banasiak<sup>13</sup>, Sławomir Budrewicz<sup>14</sup>, Rafał Depukat<sup>5</sup>, Mariusz Gąsior<sup>15</sup>, Jacek Hobot<sup>16</sup>, Radosław Kempniński<sup>17</sup>, Beata Mazurek<sup>18</sup>, Wojciech Milejski<sup>2</sup>, Marta Nowakowska-Kotas<sup>14</sup>, Jolanta Oleksiuk<sup>19</sup>, Michał Pomorski<sup>20</sup>, Paweł Rogalski<sup>21</sup>, Mateusz Tajstra<sup>15</sup>, Anna Tomaszuk-Kazberuk<sup>3</sup>, Mariusz Zimmer<sup>20</sup>, Janina Stępińska<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup> Klinika Kardiologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Uniwersytet Opolski

<sup>3</sup> Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>4</sup> Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa

<sup>5</sup> II Oddział Kliniczny Kardiologii oraz Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Szpital Uniwersytecki, Kraków

<sup>6</sup> Centrum Chorób Serca, Klinika Chorób Serca, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Wrocław

<sup>7</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>8</sup> I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>9</sup> III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>10</sup> I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

<sup>11</sup> Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

<sup>12</sup> Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej, Międzyzleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

<sup>13</sup> Ośrodek Chorób Serca, Klinika Kardiologii, Szpital Wojskowy, Wrocław

<sup>14</sup> Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>15</sup> III Katedra i Oddział Kardiologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice oraz Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

<sup>16</sup> Oddział Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Opole

<sup>17</sup> Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>18</sup> Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, Kraków

<sup>19</sup> Klinika Hematologii z Pododdziałem Chorób Naczyń, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>20</sup> II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>21</sup> Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### SŁOWA KLUCZOWE

leczenie przeciwpłytkowe, leczenie przeciwkrzepliwie, krwawienie, oddział intensywnej terapii kardiologicznej

### STRESZCZENIE

Współczesny Oddział Intensywnej Terapii Kardiologicznej (OITK) to miejsce, gdzie leczeni są pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi, z ostrą i zaostrożoną przewlekłą niewydolnością serca, wstrząsem kardiogennym, po nagłym zatrzymaniu krążenia, z burzą elektryczną, a także z pilnymi wskazaniami do leczenia kardiologicznego. Większość tych chorych wymaga stosowania jednego, dwóch, a nierzadko trzech leków wpływających na układ krzepnięcia. Leki przeciwzakrzepowe, zabezpieczając pacjentów przed zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, zwiększają jednocześnie ryzyko krwawień. Krwawienia w tej grupie pacjentów mogą mieć niejednokrotnie gorszy wpływ na rokowanie niż choroba podstawowa. Niniejsza opinia ekspertów Asocjacji Intensywnej Terapii Kardiologicznej ma za zadanie przedstawić praktyczne wskazówki postępowania z pacjentami na OITK w celu zmniejszenia ryzyka krwawień i sposobu

ich leczenia. Ze względu na liczne choroby współistniejące w tej grupie chorych, jak również różne organy, w których obrębie może dochodzić do krwawień, w niniejszym dokumencie opieramy się też na zaleceniach przygotowanych przez specjalistów innych dziedzin medycyny. Mamy nadzieję, że niniejszy dokument okaże się przydatny w postępowaniu z tą jedną z najtrudniejszych grup pacjentów na OITK.

## SKRÓTY I AKRONIMY

**ACS** (*acute coronary syndrome*) – ostry zespół wieńcowy

**ACT** (*activated clotting time*) – czas krzepnięcia po aktywacji

**ACUITY** – Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy

**ADP** (*adenosyno-5'-difosforan*) – adenylozodifosforan

**aPCC** (*activated prothrombin concentrate complex*) – aktywowany koncentrat czynników zespołu protrombiny

**API** (*absolute platelet increment*) – bezwzględny wzrost liczby płytek krwi

**APTT** (*activated partial thromboplastin time*) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

**ASA** (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy

**AVM** (*arteriovenous malformations*) – malformacje tętniczo-żyłne

**β-hCG** – podjednostka β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej

**BARC** – Bleeding Academic Research Consortium

**CABG** (*coronary artery bypass graft*) – pomostowanie aortalno-wieńcowe

**CCI** (*corrected count increment*) – skorygowany wskaźnik wzrostu krwinek płytkowych po przetoczeniu

**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** – skala obejmująca: zastoінową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat, cukrzycę, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny lub incydent zatorowo-zakrzepowy, chorobę naczyń, wiek 65–74 lat

**CRUSADE** – Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines

**CUN** – centralny układ nerwowy

**CYP3A4** – cytochrom CYP3A4

**DANAMI** – Danish Multicenter Study of Acute Myocardial Infarction

**DAPT** (*dual anti platelet therapy*) – podwójna terapia przeciwplateletowa

**DBP** (*diastolic blood pressure*) – ciśnienie tętnicze rozkurczowe

**DIC** (*disseminated intravascular coagulation*) – zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego

**DIOCLEs** – Descripción de la Cardiopatía Isquémica en el Territorio Español

**dTT** (*diluted thrombin time*) – rozcieńczony czas trombinowy

**EAU** (European Association of Urology) – Europejskie Towarzystwo Urologiczne

**ECT** (*ecarin clotting time*) – ekarynowy czas krzepnięcia

**eGFR** (*estimated glomerular filtration rate*) – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego

**EKG** – elektrokardiogram

**EMA** (European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków

**ESWL** (*extracorporeal shock wave lithotripsy*) – litotrypsja pozaustrojowa

**FAST-MI** – Field Ambulance Study of Thrombolysis in Myocardial Infarction

**FDA** (Food and Drug Administration) – (amerykańska) Agencja ds. Żywności i Leków

**FFP** (*fresh frozen plasma*) – osocze świeżo mrożone

**FIGO** (Federation of Obstetricians and Gynecologists) – Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa

**GARFIELD-AF** – Global Anticoagulant Registry in the Field – Atrial Fibrillation

**GFR** (*glomerular filtration rate*) – przesączanie kłębuszkowe

**GUSTO** – Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries

**GvHD** (*graft versus host disease*) – choroba związana z reakcją przeszczep przeciwko gospodarzowi

**HAS-BLED** – Skala ryzyka krwawień

**Hb** – hemoglobina

**HES** – hydroksyetylowana skrobia

**HLA** (*human leukocyte antigen*) – antygen zgodności tkankowej

**HNA** (*human neutrophil antigen*) – ludzki antygen neutrofilowy

**HORIZONS-AMI** – Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction

**HR** (*heart rate*) – częstotliwość rytmu serca

**Ht** – hematokryt

**i.v.** (*intravenous*) – dożylnie

**INR** (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany

**IPP** – inhibitory pompy protonowej

**ISTH** (International Society on Thrombosis and Haemostasis) – Międzynarodowe Stowarzyszenie Zakrzepicy i Hemostazy

**KKCz** – koncentrat krwinek czerwonych

**KKP** – koncentrat krwinek płytkowych

**LMWH** (*low molecular weight heparin*) – heparyna drobnocząsteczkowa

**NICE** (The National Institute for Health and Care Excellence) – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii

**NLPZ** – niesterydowe leki przeciwzapalne

**NNH** – *number needed to harm*

**NOAC** (*non-vitamin K oral anticoagulant*) – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K

**NSTEMI** (*non ST-elevation myocardial infarction*) – zawał serca bez uniesienia odcinka ST

**NZK** – nagłe zatrzymanie krążenia

**OCŻ** – ośrodkowe ciśnienie żyłne

**OITK** – Oddział Intensywnej Terapii Kardiologicznej

**ONN** – ostra niewydolność nerek

**OR** (*odds ratio*) – iloraz szans

**ORBIT** – Outcomes Registry for Better Informed Treatment

**OZW** – ostry zespół wieńcowy

**PCC** (*prothrombin concentrate complex*) – koncentrat czynników zespołu protrombiny

**PCI** (*percutaneous coronary intervention*) – przeszczepowa interwencja wieńcowa

Adres do korespondencji:  
dr hab. n. med. Wiktor Kuliczkowski,  
Katedra i Klinika Kardiologii,  
Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu, ul. Borowska 213,  
50-556 Wrocław,  
tel.: +48 71 736 42 51,  
e-mail: wkuliczkowski@wp.pl  
© Polskie Towarzystwo  
Kardiologiczne, Warszawa 2019

**PCNL** (*percutaneous nephrolithotripsy*) – nefrolitotrypsja przezskórna  
**P-gp** (*P-glycoprotein*) – glikoproteina P  
**PNS** – przewlekła niewydolność serca  
**PPR** – *percent platelet recovery*  
**PT** (*prothrombin time*) – czas protrombinowy  
**RBC** (*red blood cells*) – eryocyty  
**RCKiK** – Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa  
**RR** – pomiar ciśnienia tętniczego metodą Riva-Rocciego  
**SAPT** (*single antiplatelet therapy*) – pojedyncza terapia przeciwplateletowa  
**SBP** (*systolic blood pressure*) – ciśnienie tętnicze skurczowe  
**STEMI** (*ST-elevation myocardial infarction*) – zawał serca z uniesieniem odcinka ST  
**TAS** (*transfusion associated sepsis*) – posocznica poprzetoczeniowa  
**TAT** (*triple antithrombotic therapy*) – potrójna terapia przeciwzakrzepowa

**TAVI** (*transcatheter aortic valve implantation*) – przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej  
**TEE** (*transesophageal echocardiography*) – echokardiografia przezprzełykową  
**TIA** (*transient ischemic attack*) – napad przemijającego niedokrwienia mózgu  
**TIMI** – badanie Thrombolysis in Myocardial Infarction  
**TK** – tomografia komputerowa  
**TRALI** (*transfusion related acute lung injury*) – ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc  
**TT** (*thrombin time*) – czas trombinowy  
**TTP** (*thrombotic thrombocytopenic purpura*) – zakrzepowa plamica małopłytkowa  
**UFH** (*unfractionated heparin*) – heparyna niefrakcjonowana  
**URS** (*ureterorenoscopy*) – ureterorenoskopia  
**USG** – ultrasonografia  
**VCE** (*video capsule endoscopy*) – badanie kapsułką endoskopową  
**VKA** (*vitamin K antagonist*) – antagonisty witaminy K  
**WHO** (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia

## Wstęp

Współczesny Oddział Intensywnej Terapii Kardiologicznej (OITK) to miejsce, gdzie leczeni są pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW), z ostrą i zaostrzoną przewlekłą niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym, po nagłym zatrzymaniu krążenia, z burzą elektryczną, a także z pilnymi wskazaniami do leczenia kardiologicznego. Często na salę OITK trafiają również pacjenci po powikłaniach planowych procedur inwazyjnych bądź po leczeniu kardiologicznym. U coraz większej grupy chorych z chorobami układu krążenia istnieją wskazania do leczenia przeciwplateletowego, przeciwnaczyniowego lub połączenia tych terapii – leczenia przeciwzakrzepowego. Stosowanie leków obniżających krzepnięcie krwi wiąże się z wysokim ryzykiem krwawień. Choroba podstawowa, choroby współistniejące oraz stosowanie więcej niż jednego leku wpływającego na układ krzepnięcia dodatkowo kumulują to ryzyko.

Celem niniejszego dokumentu, przygotowanego przez lekarzy różnych specjalności, jest przedstawienie praktycznych wskazówek dotyczących prewencji, diagnostyki i leczenia pacjentów z krwawieniami hospitalizowanych w OITK zgodnie z najnowszymi standardami leczenia przeciwzakrzepowego.

## Częstość krwawień na OITK

Problem z określeniem faktycznej częstości krwawień na OITK wynika z braku precyzyjnych danych dotyczących pacjentów przebywających na OITK w momencie wystąpienia krwawienia. Przybliżone dane pochodzą z prac na temat częstości krwawień wewnątrzszpitalnych lub do kilku dni od przyjęcia do szpitala.<sup>1-3</sup> Częstość krwawień w populacji pacjentów leczonych w codziennej praktyce jest większa niż wykaza-

no w badaniach klinicznych dotyczących stosowania leków przeciwplateletowych i przeciwnaczyniowych. Odsetek małych i dużych krwawień według klasyfikacji TIMI w pierwszych 30 dniach po zawale STEMI w niewyselekcjonowanej populacji wynosił 7,2%, w porównaniu z 2,9% w populacji randomizowanej badania DANAMI-3. Krwawienia te miały istotny wpływ na śmiertelność 30-dniową, zwiększając ją 3-krotnie.<sup>4</sup> Wyniki rejestrów wskazują, że u pacjentów z OZW częstość poważnych krwawień wewnątrzszpitalnych (definiowanych według różnych klasyfikacji) wynosi 3,5%,<sup>3</sup> 5,8%,<sup>2</sup> a nawet 7,5%.<sup>1</sup> Szczególnie obciążeni ryzykiem krwawień są (wykluczani z badań z randomizacją) pacjenci nieprzytomni, z anemią lub wstrząsem. W grupie pacjentów ze wstrząsem kardiogenym w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego 30-dniowa częstość występowania krwawień BARC 2, 3abc, 5ab (TAB. 1) wynosiła aż 19,3%.<sup>5</sup>

Na częstość krwawień wpływają zarówno choroba podstawowa, jak i choroby współistniejące. U pacjentów ze STEMI biorących udział w badaniu HORIZONS-AMI do 90,8% wszystkich incydentów krwotocznych (duże i małe krwawienia TIMI) dochodziło w pierwszych 30 dniach od zawału, przy czym największą częstość krwawień obserwowano pomiędzy 2. a 3. dniem od PCI i wynosiła ona 1,3%.<sup>6</sup> U pacjentów z NSTEMI w rejestrze DIOCLÉS wewnątrzszpitalna częstość poważnych krwawień (śmiertelne, wewnątrzczaszkowe, wymagające interwencji chirurgicznej lub przetoczenia krwi) wynosiła 2,77%, natomiast małych krwawień TIMI w rejestrze FAST-MI 2010 – 2,27%.<sup>7</sup> Ostra niewydolność nerek (ONN) występująca nawet u 16% pacjentów z OZW 3-krotnie zwiększa częstość krwawień w porównaniu z chorymi bez ONN.<sup>8</sup> Współistnienie przewlekłej niewydolności ne-

**TABELA 1. Skala BARC (Bleeding Academic Research Consortium)<sup>17</sup>**

0	brak krwawienia
1	krwawienie, które nie jest aktywne i nie powoduje, że pacjent szuka pomocy specjalistycznej; może się jednak przyczyniać do odstawienia leków przeciwplatektykowych/przeciwwkrzepliwych
2	każde jawne, czynne oznaki krwawienia (np. większe krwawienie niż oczekiwane w danej sytuacji klinicznej, włączając krwawienia wykryte jedynie za pomocą badań obrazowych), które nie spełnia kryteriów dla typów 3., 4. lub 5., ale spełnia przynajmniej jedno z następujących kryteriów: (1) wymaga niechirurgicznej, medycznej interwencji, (2) prowadzi do wzmożonego poziomu opieki, (3) wymaga ewaluacji
3	a jawne krwawienie oraz spadek hemoglobiny o 3–5 g/dl (jeśli spadek hemoglobiny jest wynikiem krwawienia) jakikolwiek przetoczenie krwi z jawnym krwawieniem
	b jawne krwawienie oraz spadek hemoglobiny $\geq 5$ g/dl (jeśli spadek hemoglobiny jest wynikiem krwawienia) tamponada krwawienie wymagające zaopatrzenia chirurgicznego (z wyłączeniem krwawienia z jamy ustnej, nosa, skóry, hemoroidów)
	c krwawienie wewnątrzczaszkowe (z wyłączeniem mikrokrwawień i transformacji krwotocznej; z włączeniem krwawienia do rdzenia kręgowego) podkategorie: potwierdzone badaniem autopsyjnym, obrazowym krwawienie do gałki ocznej zaburzające widzenie
4*	związane z CABG: okołozabiegowe krwawienie wewnątrzczaszkowe w przebiegu 48 h reoperacja po zamknięciu sternotomii w celu zatamowania krwawienia przetoczenie $\geq 5$ j. KKCz lub KP w ciągu 48 h objętość drenażu klatki piersiowej $\geq 2$ l w ciągu 24 h
5	a prawdopodobne śmiertelne krwawienie: brak badania sekcyjnego lub obrazowego, jedynie podejrzenie kliniczne
	b definitywne krwawienie śmiertelne: jawne krwawienie lub potwierdzone w badaniu sekcyjnym bądź obrazowym

\* Jeżeli krwawienie związane z CABG nie zostanie zakwalifikowane co najmniej jako krwawienie typu 3., nie klasyfikuje się go wówczas jako powikłania krwotocznego.

Skróty: CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe

rek również zwiększa ryzyko krwawień do około 5%.<sup>9</sup> Pacjentów z cukrzycą dotyczy większe o 1,35 (95% CI 1,21–1,52) ryzyko krwawień wewnątrzszpitalnych w porównaniu z chorymi bez cukrzycy, a częstość poważnych krwawień wewnątrzszpitalnych wynosi w tej grupie 3,8%.<sup>10</sup>

Z przytoczonych danych wynika, że częstość poważnych krwawień wewnątrzszpitalnych, w zależności od definicji i charakterystyki grupy badanej, wynosi od około 3% u pacjentów z OZW do ponad 19% u pacjentów we wstrząsie.

Poważne krwawienia pogarszają rokowanie u chorych. U pacjentów z OZW krwawienia wpływają na rokowanie tak jak incydenty niedokrwienne,<sup>11</sup> choć dostępne są już dane wskazujące, że krwawienie po 30 dniach od OZW (BARC 3b i 3c) może istotnie zwiększać śmiertelność niż ponowny zawał<sup>12</sup>. Bez względu na wzrost śmiertelności wśród pacjentów z OZW spowodowany przez poważne krwawienia wynosi 11% (95% CI 8–14), co przekłada się na NNH rzędu 9,1 (95% CI 7,1–12,5).<sup>13</sup> Poważne krwawienia u pacjentów z OZW

są związane z 2–3-krotnym wzrostem ryzyka zgonu.<sup>14</sup>

Z kolei wystąpienie poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia po zabiegu TAVI zwiększa 30-dniowe ryzyko zgonu ponad 5 razy.<sup>15</sup>

### Klasyfikacja krwawień

Istnieje wiele klasyfikacji krwawień stosowanych w badaniach z randomizacją i rejestracyjnych. Do najczęściej stosowanych należą TIMI, GUSTO, ISTH oraz ACUITY. Stosowanie różnych skal utrudnia porównywanie wyników. Widać to na przykładzie pacjentów z OZW: częstość poważnych krwawień wewnątrzszpitalnych waha się w zależności od definicji od 0,2% do 11,5%.<sup>16</sup> Ujednolicenie różnych klasyfikacji krwawień stanowi skala BARC (TAB. 1).<sup>17</sup>

**Zalecamy** stosowanie skali BARC w codziennej praktyce medycznej na OITK.

### Czynniki ryzyka krwawień

Czynniki zwiększające ryzyko krwawień różnią się w zależności od choroby podstawowej i schorzeń współistniejących u konkretnego pacjenta. Czynniki wspólne dla pacjentów kardiologicznych to: wiek, niska masa ciała, leczenie inwazyjne, niewydolność nerek, leczenie przeciwplatekowe i przeciwwkrzepliwie, wywiad przebytych krwawień.<sup>13</sup>

Dla części schorzeń kardiologicznych opracowano skale ryzyka krwawień, w których brane są pod uwagę dodatkowe czynniki związane z określoną grupą pacjentów.

W grupie pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST zastosowanie znalazła skala CRUSADE, która uwzględnia częstość akcji serca, skurczowe ciśnienie tętnicze, hematokryt, klirens kreatyniny, płęć, objawy niewydolności serca przy przyjęciu, współistniejącą cukrzycę, a także objawową miażdżycę naczyń obwodowych. Z rejestrów wynika, że niezależnymi czynnikami ryzyka krwawień wewnątrzszpitalnych w tej grupie pacjentów są również: przedszpitalne NZK (OR 2,99 [95% CI 2,77–3,22]), wstrząs kardiogeny przy przyjęciu (OR 2,22 [95% CI 2,05–2,40]), STEMI (OR 1,72 [95% CI 1,65–1,80]), niewydolność serca przy przyjęciu (OR 1,55 [95% CI 1,47–1,63]), stężenie hemoglobiny przy przyjęciu  $< 12$  g/dl (1,55 [95% CI 1,48–1,63]), zwiększenie częstości akcji serca o 10 uderzeń/minutę (OR 1,13 [95% CI 1,12–1,14]), wzrost klirensu kreatyniny o 5 ml/minutę (OR 1,07 [95% CI 1,07–1,08]), zmniejszenie masy ciała o 10 kg (OR 1,12 [95% CI 1,11–1,14]).<sup>1</sup>

U pacjentów z migotaniem przedsionków zastosowanie mają skale HAS-BLED<sup>18</sup> (nadciśnienie tętnicze, funkcja nerek i wątroby, udar, przebyte krwawienie, zmienny INR, wiek, stosowanie leków, nadużywanie alkoholu) i ORBIT<sup>19</sup> (wiek, anemia, przebyte krwawienie, funkcja nerek, leki przeciwplatekowe). Ukazała się już pierwsza publikacja na temat skali GARFIELD-AF.<sup>20</sup> Skala ta,

**TABELA 2. Modyfikowalne i niemodyfikowalne czynniki ryzyka krwawień**

Czynniki niemodyfikowalne	Czynniki modyfikowalne
<b>Wspólne czynniki ryzyka krwawień</b>	
wiek <sup>a</sup>	niewydolność nerek
wywiad krwawień	niedokrwistość
	waga <sup>b</sup>
<b>Czynniki ryzyka krwawień u pacjentów z OZW</b>	
pleć	częstość akcji serca <sup>c</sup>
objawy niewydolności serca przy przyjęciu	skurczowe ciśnienie tętnicze <sup>d</sup>
współistniejąca objawowa miażdżyca naczyń obwodowych	hematokryt
cukrzyca	klirens kreatyniny <sup>e</sup>
wstrząs kardiogeny	dostęp naczyniowy <sup>f</sup>
stan po NZK	
STEMI	
<b>Czynniki ryzyka u pacjentów z migotaniem przedsionków</b>	
nowotwór złośliwy	nadciśnienie tętnicze <sup>g</sup>
przebyte udar mózgu	chwijne wartości INR <sup>h</sup>
dializoterapia lub stan po przeszczepieniu nerek	stosowanie leków przeciwplatekcyjnych i/lub NLPZ
marskość wątroby	nadmierne spożycie alkoholu
czynniki genetyczne (polimorfizm CYP 2C9)	niedokrwistość
	upośledzona czynność nerek <sup>i</sup> i/lub wątroby <sup>j</sup>
	małopłytkowość <sup>k</sup>

a powyżej 65 lub 75 lat

b BMI <18,5

c wzrost częstości akcji serca o co 10 uderzeń/min

d niższe wartości związane z wyższym ryzykiem krwawień

e wzrost klirensu kreatyniny o co 5 ml/min

f dostęp udowy związany z większym ryzykiem krwawień

g skurczowe >160 mm Hg

h <60% czasu w zakresie terapeutycznym

i dializoterapia, stan po transplantacji nerki

j kreatynina >200 μmol/l lub >2,3 mg/dl, marskość, stężenie bilirubiny >2 × górna granica normy,

AspAT/AlAT/fosfataza zasadowa >3 × górna granica normy

k <150 tys./mm<sup>3</sup>

Skróty: AlAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, BMI – wskaźnik masy ciała, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, NLPZ – niesterydowe leki przeciwzapalne, NZK – nagłe zatrzymanie krążenia, OZW – ostry zespół wieńcowy, STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST

oparta na danych z rejestru dotyczących śmiertelności, udaru mózgu i krwawień, ma ułatwić podjęcie decyzji o leczeniu przeciwkrzepliwym u chorych z migotaniem przedsionków.

#### Związek krwawień z incydentami niedokrwienymi

Uważa się, że incydent krwawienia może zwiększać jednocześnie ryzyko incydentu niedokrwienego. Zjawisko to może mieć kilka mechanizmów, wśród których należy wymienić całkowite i szybkie odstawienie leków przeciwza-

krzepowych i przeciwplatekcyjnych oraz reakcje kompensacyjne na krwawienie. Z tego powodu krwawienie może wyprzedzać incydenty niedokrwienne.<sup>21</sup> W analizie badania HORIZONS-AMI (pacjenci ze STEMI) 7,9% krwawień wystąpiło po incydentach niedokrwienych, a 15,9% incydentów niedokrwienych wystąpiło po krwawieniach i było z nimi powiązanych czasowo.<sup>6</sup>

#### Identyfikacja pacjentów podwyższonego ryzyka krwawień

Każdy chory przyjmowany do OITK powinien zostać oceniony pod kątem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i powikłań krwotocznych. Odwracalne i nieodwracalne czynniki ryzyka wymienione zostały w TABELI 2.

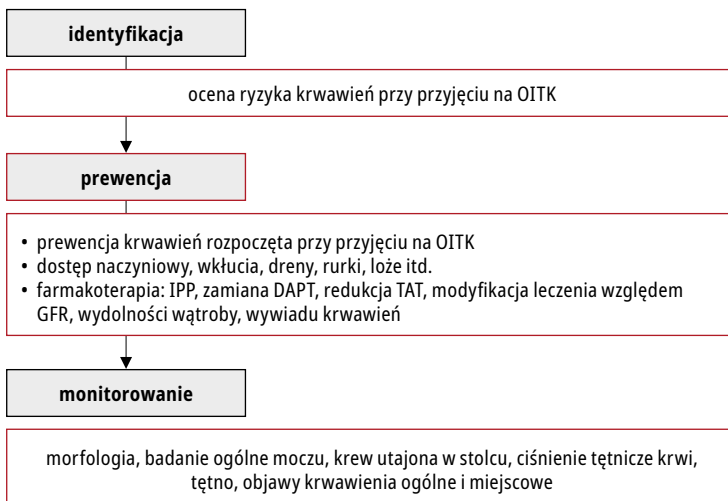
U każdego pacjenta przyjmowanego na OITK należy ocenić ryzyko krwawienia, dążyć do jego zmniejszenia przez modyfikację czynników poddających się zmianie oraz monitorowanie miejsc, które wcześniej były przyczyną krwawień.

#### Ogólne wskazówki dotyczące postępowania w OITK w celu zmniejszenia ryzyka krwawień

Każdy chory przebywający w OITK musi mieć oznaczoną grupę krwi i zabezpieczony dostęp żylny. Ponadto chorzy w ciężkim stanie ogólnym muszą mieć założone wkłucie głębokie. U każdego chorego konieczna jest weryfikacja wskazań do stosowanego leczenia, które może mieć wpływ na hemostazę. Zmiany dotyczące DAPT lub TAT powinny być ustalane w porozumieniu z kardiologiem interwencyjnym. Należy pamiętać o interakcjach lekowych, a także wpływie leków przeciwważalnych i przeciwbólowych na hemostazę.

Zalecamy:

- rozważenie zamiany TAT na terapię podwójną z eliminacją ASA w pierwszej kolejności
- rozważenie zamiany tikagreloru na kłopidogrel w przypadku wywiadu istotnych krwawień z przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, krwotoku wewnątrzczaszkowego, istotnej klinicznie niedokrwistości, małopłytkowości, ciężkich zabiegów chirurgicznych w ciągu ostatnich 30 dni, umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności wątroby
- zamianę prasugrelu na kłopidogrel w przypadku przebytego udaru mózgu lub TIA, ciężkiej niewydolności wątroby (stopnia C w klasyfikacji Childa i Pugh), przebytego niedawno urazu, zabiegu chirurgicznego, przebytego lub nawracającego krwawienia z przewodu pokarmowego, czynnej choroby wrzodowej; u osób >75. rż. i/lub z masą ciała <60 kg należy zmniejszyć dawkę podtrzymującą prasugrelu do 5 mg/d
- zamianę VKA na NOAC
- stosowanie niższych dawek NOAC o udowodnionej skuteczności w grupach o podwyższonym ryzyku krwawień



**RYCINA 1.** Identyfikacja, prewencja oraz monitorowanie krwawień na oddziale intensywnej terapii kardiologicznej

Skróty: DAPT – podwójna terapia przeciwplatek, GFR – wielkość przesączania kłębuszkowego, IPP – inhibitory pompy protonowej, OITK – Oddział Intensywnej Terapii Kardiologicznej, TAT – potrójna terapia przeciwplatek

- modyfikację dawek NOAC w zależności od funkcji nerek i wątroby
- modyfikację LMWH w zależności od funkcji nerek
- wybór fondaparinyksu jako leku przeciwkrzepliwego w leczeniu zachowawczym pacjentów z OZW<sup>22</sup>
- przeanalizowanie wskazań do każdego ze stosowanych leków wpływających na hemostazę w kolejnych dniach pobytu na OITK.

W celu zmniejszenia ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego **zalecamy** stosowanie IPP u pacjentów: 1) w wieku  $\geq 60$  lat; 2) z wywiadem choroby wrzodowej lub krwawienia z przewodu pokarmowego; 3) z przewlekłą chorobą nerek; 4) z zakażeniem *Helicobacter pylori*; 5) leczonych DAPT lub TAT; 6) stosujących niesteroidowe lub steroidowe leki przeciwzapalne.

U pacjentów po interwencjach związanych z nakłuciem naczynia **zalecamy**:

- zamieszczenie przez operatora w dokumentacji medycznej szczegółowych informacji o ewentualnych trudnościach z dostępem naczyniowym (zbyt niskie/zbyt wysokie nakłucie tętnicy udowej, nakłucie tylnej ściany naczynia, wielokrotne próby nakłucia, zagięcie koszulki naczyniowej), złożone interwencje (większy rozmiar koszulki, przedłużony czas zabiegu, utrzymywane wysokie wartości ACT), przedłużony czas utrzymywania koszulki naczyniowej
- pomiar obwodu uda w przypadku dostępu udowego i kontrolę w kolejnych godzinach i dniach
- ocenę miejscową opatrunku uciskowego, ewentualnie miejsca po odsłonięciu tętnicy lub założeniu systemu zamykającego miej-

sce po nakłuciu tętnicy, osłuchiwanie miejsca po nakłuciu w poszukiwaniu ewentualnych przetok tętniczo-żylnych, tętniaków lub krwawienia tętniczego

- USG okolicy nakłucia w przypadku podejrzenia krwawienia, tętniaka rzekomego lub przetoki tętniczo-żylny.

**Zalecamy** wykonanie badania echokardiograficznego przy przyjęciu do OITK. U każdego chorego powinny zostać zarejestrowane projekcje oceniające obecność płynu w worku osierdziowym.

W czasie pobytu w OITK **zalecamy**:

- regularne oznaczanie morfologii
- w przypadku pacjentów z niezdiagnozowaną niedokrwistością – przy przyjęciu ocenę stopnia niedoboru żelaza<sup>23</sup>
- u chorych z krwawieniami w wywiadzie – identyfikację przyczyn krwawień na podstawie dokumentacji medycznej i monitorowanie w trakcie pobytu na OITK miejsc, które były przyczyną krwawień (układ pokarmowy – powtarzana morfologia, krew ukryta w stolcu, protekcja farmakologiczna krwawień; układ moczowo-płciowy – badanie ogólne moczu; CUN – ocena neurologiczna, ewentualnie TK)
- ocenę wskazań do stosowania, ewentualne usunięcie lub codzienne monitorowanie wkłucia głębokiego, cewnika moczowego, rurki intubacyjnej, sondy żołądkowej jako czynników dodatkowo zwiększających skłonność do krwawień (RYC. 1).

### Wskazówki dotyczące postępowania w OITK w celu zmniejszenia ryzyka krwawień w wybranych grupach pacjentów

#### Pacjent po procedurach elektrofizjologicznych

U chorych leczonych na OITK do najczęstszych arytmii wymagających leczenia za pomocą ablacji należą: migotanie przedsionków (abłacja w celu kontroli rytmu i abłacja łącza przedsionkowo-komorowego) oraz częstoskurcz komorowy. Druga grupa obejmuje pacjentów z implantowanymi urządzeniami w trakcie pobytu na OITK. Zalecenia dotyczące stosowania leczenia przeciwkrzepliwego przedstawiono w TABELACH 3 i 4.<sup>24-26</sup>

#### Pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami onkologicznymi

Oszacowanie ryzyka krwawienia u chorych z procesem nowotworowym, zwłaszcza poddawanych interwencjom wewnątrznaczyniowym i otrzymujących złożone leczenie przeciwplatekowe i przeciwkrzepliwie, nie jest łatwe ze względu na brak obiektywnych skal oceny ryzyka w tej populacji oraz brak badań klinicznych z randomizacją obejmujących tę grupę pacjentów. Pewne informacje uzyskujemy jedynie na podstawie metaanaliz oraz badań rejestrowych.<sup>27-29</sup>

**TABELA 3. Wytyczne dotyczące postępowania u chorych poddawanych przezskórnej ablacji migotania przedsionków oraz u chorych poddawanych przezskórnej ablacji częstoskurczów komorowych wywodzących się z lewej części serca<sup>24,25</sup>**

Wytyczne dotyczące postępowania u chorych poddawanych przezskórnej ablacji migotania przedsionków
<b>Przed zabiegiem</b>
U wszystkich pacjentów poddawanych ablacji AF <b>zaleca się</b> leczenie przeciwkrzepliwe NOAC lub VKA (INR2-3) co najmniej 3 tyg. przed zabiegiem lub wykonane badanie TEE.
U pacjentów leczonych VKA lub dabigatranem lub rywaroksabanem ablację AF <b>zaleca się</b> wykonywać bez przerywania terapii przeciwkrzepliwej.
U pacjentów leczonych NOAC innym niż dabigatran i rywaroksaban <b>należy rozważyć</b> wykonanie ablacji AF bez przerywania terapii przeciwkrzepliwej.
TEE przed procedurą <b>może być</b> pomocne u wszystkich chorych z $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ .
U pacjentów leczonych NOAC z prawidłową funkcją nerek <b>jest zasadne</b> podanie ostatniej dawki leku na 24 h przed zabiegiem. U chorych leczonych dabigatranem z uszkodzoną funkcją nerek ten czas <b>powinien być</b> dłuższy <sup>a</sup> . Ponowne rozpoczęcie terapii NOAC <b>należy rozważyć</b> 24–48 h po zabiegu po ocenie hemostazy.
<b>W trakcie zabiegu</b>
W trakcie ablacji AF <b>zaleca się</b> podawanie heparyny niefrakcjonowanej z ACT >300 s. Po ablacji <b>należy rozważyć</b> podanie protaminy (po zakończeniu ablacji, a przed usunięciem dostępu naczyniowego) w celu odwrócenia działania heparyny.
<b>Po zabiegu</b>
U pacjentów, którzy przed zabiegiem ablacji AF nie mieli terapeutycznego leczenia przeciwkrzepliwego i u których po zabiegu planuje się stosowanie VKA, <b>zaleca się</b> terapię pomostową z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej.
<b>Zaleca się</b> , aby leczenie przeciwkrzepliwe (VKA lub NOAC) po zabiegu trwało co najmniej 2 mies. niezależnie od ryzyka zakrzepowo-zatorowego.
<b>Zaleca się</b> , aby decyzja dotycząca kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego po upływie 2 mies. od zabiegu została podjęta na podstawie ryzyka zakrzepowo-zatorowego niezależnie od skuteczności zabiegu w aspekcie utrzymania rytmu zatokowego.
U pacjentów, którzy przed zabiegiem ablacji AF nie mieli terapeutycznego leczenia przeciwkrzepliwego lub u których terapia VKA lub NOAC została przerwana przed ablacją, <b>należy rozważyć</b> włączenie terapii NOAC 3–5 h po uzyskaniu hemostazy.
<b>Wytyczne dotyczące postępowania u chorych poddawanych przezskórnej ablacji częstoskurczów komorowych wywodzących się z lewej części serca</b>
W trakcie ablacji <b>zaleca się</b> podawanie heparyny niefrakcjonowanej z ACT >300 s. Po ablacji <b>należy rozważyć</b> podanie protaminy (po zakończeniu ablacji, a przed usunięciem dostępu naczyniowego) w celu odwrócenia działania heparyny.
U pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie (VKA lub NOAC) <b>należy rozważyć</b> wykonanie ablacji bez przerywania terapii przeciwkrzepliwej.
Po ablacji częstoskurczu komorowego wywodzącego się z lewej części serca <b>należy rozważyć</b> doustną terapeutyczną terapię przeciwkrzepliwą lub kwas acetylosalicylowy (75–150 mg) przez okres 4–12 tyg.
Przy braku innych wskazań rutynowa terapia przeciwkrzepliwa u chorych przed ablacją częstoskurczu komorowego wywodzącego się z lewej części serca <b>nie jest zalecana</b> .

a jeśli klirens kreatyniny (ml/min): 50–80: 36 h, 30–50: 48 h, 15–30: 72 h

Skróty: AF – migotanie przedsionków, ACT – czas krzepnięcia po aktywacji,  $CHA_2DS_2-VASc$  – skala obejmująca: zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzycę, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny lub incydent zatorowo-zakrzepowy, chorobę naczyń, wiek 65–74 lat, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, TEE – echokardiografia przezprzełykowa, VKA – antagonisty witaminy K

**TABELA 4. Postępowanie okołozabiegowe u chorych poddawanych zabiegiem implantacji urządzeń do elektroterapii serca wymagających terapii przeciwkrzepliwej<sup>25,26</sup>**

U pacjentów ze wskazaniami do VKA <b>zaleca się</b> wykonywanie implantacji urządzeń do elektroterapii serca bez przerywania terapii przeciwkrzepliwej.
W dniu zabiegu wartość INR <b>powinna</b> znajdować się poniżej górnego zalecanego limitu (<3–3,5).
<b>Należy</b> unikać przerywania terapii VKA i stosowania terapii pomostowej.
NOAC <b>powinny</b> być przerywane okołozabiegowo.
Okres przerwy w stosowaniu NOAC <b>powinien</b> być związany z charakterystyką stosowanego leku.
Pierwsza dawka NOAC <b>powinna</b> być stosowana 24–48 h po zabiegu na podstawie indywidualnej oceny ryzyka.

Skróty: INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, VKA – antagonisty witaminy K

Należy pamiętać, że w trakcie leczenia onkologicznego pojawia się szereg okoliczności sprzyjających krwawieniom, wynikających z bardzo złożonego, heterogennego charakteru schorzenia i specyfiki terapii, które powinny zostać uwzględnione w przypadku zastosowania leków wpływających na układ krzepnięcia. Do ogólnych czynników zwiększających ryzyko powikłań krwotocznych u chorych onkologicznych leczonych przeciwzakrzepowo należą: interakcje lekowe, wymioty, wyniszczenie, hipalbuminemia, niedobór witaminy K, gorączka, biegunka, infekcje, wiek, ośpienie, niska masa ciała, dysfunkcja wątroby, niewydolność serca, zaburzenia funkcji tarczycy.

Do powikłań obarczonych najpoważniejszymi konsekwencjami oraz największą śmiertelnością należą krwawienia wewnątrzczaszkowe oraz krwawienia do jam ciała. Bardzo duże zna-

**TABELA 5. Skumulowana częstość (%) występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zmodyfikowane)<sup>32</sup>**

Typ nowotworu	Faza miejscowa	Faza przerzutowa
trzustka	4,0	7,5
żołądek	4,4	6,6
jelito grube	2,7	3,5
jajnik	1,9	4,2
macica	2,1	5,3
gruczoł piersiowy	1,2	2,8
nerki	6,8	6,3
pęcherz moczowy	3,8	5,6
prostate	1,3	1,2
płuca	2,3	3,2
chłoniak	3,6	2,8

czenie w zwiększaniu ryzyka krwawienia ma charakter utkania histopatologicznego. Szereg dostępnych danych wskazuje na to, że ryzyko powikłań krwotocznych u chorych z procesem nowotworowym istotnie wzrasta w przypadku współistnienia zmian metastatycznych i upośledzenia filtracji kłębuszkowej (eGFR <30 ml/min), a także trombocytopenii, zwłaszcza w przypadku pierwotnego nowotworu w zakresie żołądka lub jelit.<sup>30</sup>

Zwiększone ryzyko krwawienia, zwłaszcza wewnątrzczaszkowego, występuje przy pierwotnym rozpoznaniu czerniaka złośliwego, nowotworu nerki, tarczycy i kosmówki. Mniejsze ryzyko spontanicznych krwawień zachodzi przy zmianach przerzutowych w mózgu u chorych z rakiem płuc i piersi. Dane te powinny mieć szczególne znaczenie przy wyborze i ustaleniu czasu trwania terapii u chorych ze wskazaniami do leczenia przeciwpłytkowego, zwłaszcza skojarzonego z lekami przeciwkrzepliwymi. Decyzje te muszą uwzględniać także konieczność współistniejącego zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w różnych typach procesu nowotworowego.<sup>31</sup> Skumulowaną częstość (%) występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych przedstawiono w TABELI 5.<sup>32</sup>

W celu zmniejszenia ryzyka powikłań krwotocznych u chorych z OZW i procesem nowotworowym trzeba uwzględnić zastosowanie w leczeniu onkologicznym leków prowadzących do uszkodzenia wątroby i nerek. Dysfunkcje tych dwóch ważnych narządów mogą prowadzić do zaburzenia metabolizmu leków przeciwpłytkowych oraz przeciwkrzepliwych. Kłopidogrel będący prolekiem ulega metabolizmowi w wątrobie, upośledzenie syntezy wątrobowej antytrombiny III zmniejsza aktywność heparyny, natomiast zaburzenia funkcji nerek mogą prowadzić do nieprawidłowego metabolizmu heparyny drobnocząsteczkowej. Tym samym szczególnej

uwagi wymagają chorzy otrzymujący leki onkologiczne o dużym potencjale hepato- lub nefrotoksycznym, u których stosowane jest leczenie przeciwpłytkowe i przeciwkrzepliwie. Leki nefrotoksyczne wykorzystywane w onkologii to między innymi: cisplatyna, streptozocyna, metotreksat, cyklofosamid, ifosfamid, asparaginaza, hydroksykarbamid, etopozyd. Do leków hepatotoksycznych należą: metotreksat, merkaptopuryna, pochodne nitrozomocznika (karmustyna, lomustyna), dakarbazyna, cytarabina, hydroksykarbamid, etopozyd i paklitaksel.<sup>33</sup>

### Podstawowe objawy i wyniki badań wskazujące na możliwość wystąpienia krwawienia

Miejscowe objawy krwawień zależą od ich źródła i nie zawsze są klinicznie jawne. Obraz kliniczny w dużej mierze zależy od objętości i szybkości ubytku krwi krążącej. Ciśnienie tętnicze może się nie obniżyć aż do utraty 750–1500 ml krwi, stwierdzenie zaś ortostatycznego spadku ciśnienia  $\geq 10$ –20 mm Hg z jednoczesnym przyspieszeniem tętna  $\geq 20$ –30/min wskazuje na hipowolemię (TAB. 6). Obniżenie hematokrytu (Ht), stężenia hemoglobiny (Hb) oraz liczby erytrocytów następuje zwykle po upływie  $\geq 1$ –3 godzin od utraty krwi.<sup>34</sup>

### Uzupełnianie wolemii oraz transfuzja krwi i preparatów krwiopochodnych

#### Postępowanie ogólne

U pacjentów ze znacznym ubytkiem krwi kluczowe znaczenie ma jak najszybsze jej uzupełnienie. Należy stale monitorować ciśnienie tętnicze, a także objawy hipoperfuzji. Uzupełnianie płynów do czasu możliwości przetoczenia krwi ma zapobiec wstrząsowi. W przypadku stabilnych pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego pomiar należy powtórzyć w pozycji stojącej. Chorych we wstrząsie z zaburzeniami oddychania trzeba zaintubować i rozpocząć wentylację mechaniczną.

#### Uzupełnianie wolemii

W celu uzupełnienia utraconej objętości krwi należy wprowadzić do żył obwodowych 2 krótkie kaniule o dużej średnicy (>1,8 mm). Zgodnie z wytycznymi NICE z 2013 roku płynoterapię wstrząsu rozpoczyna się od dożylnego podania krystaloidów lub koloidów (TAB. 7). Początkowe przetaczanie kontynuuje się w zależności od ciśnienia tętniczego, OCŻ i diurezy, starając się uniknąć przeciążenia objętościowego.

Celem płynoterapii jest uzyskanie stabilności hemodynamicznej. Krystaloidy należy podawać w objętości 3–4 razy większej, niż wynosiła utrata krwi, ponieważ tylko  $\frac{1}{3}$  podanej objętości pozostaje w naczyniach; 2000 ml krystaloidu wyrównuje utratę około 500 ml krwi. W przypadku małych krwawień niekiedy wystarczy przetoczenie 500–1000 ml krystaloidów, żeby uzy-



**TABELA 6. Objawy kliniczne związane z objętością utraconej krwi**

Parametr	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
objętość (%) ubytku krwi krążącej	750 ml (<15%)	750–1500 ml (15–30%)	1500–2000 ml (30–40%)	>2000 ml (>40%)
częstość rytmu serca	<100/min	>100/min	>120/min	>140/min
częstość oddechów	14–20/min	20–30/min	30–40/min	>35/min
SBP i DBP w pozycji leżącej	w granicach normy	w granicach normy	obniżone	obniżone
powrót włósniczkowy	prawidłowy (do 2 s)	opóźniony (>2 s)	opóźniony (>2 s)	opóźniony (>2 s)
skóra	prawidłowa	blada	blada	blada i zimna
diureza godzinowa	>30 ml/h	20–30 ml/h	5–15 ml/h	<5 ml/h
stan przytomności	niepokój	pobudzenie	splątanie	senność
płynoterapia (stosunek przetaczanych krystaloidów do koloidów)	3 obj. krystaloidu/ 1 obj. koloidu	3 obj. krystaloidu/ 1 obj. koloidu	3 obj. krystaloidu/ 1 obj. koloidu + KKCz	3 obj. krystaloidu/ 1 obj. koloidu + KKCz

Skróty: DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe, KKCz – koncentrat krwinek czerwonych, SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe

**TABELA 7. Krystaloidy i koloidy****Krystaloidy**

Są to wodne roztwory:

- soli mineralnych takich jak chlorek sodu, chlorek potasu, chlorek wapnia, chlorek magnezu
- soli kwasów organicznych, takich jak np. octan sodu, mleczan sodu, cytrynian sodu
- niskocząsteczkowych węglowodanów.

Krystaloidy po przetoczeniu dożylnym szybko przechodzą do przestrzeni pozanaczyniowej, jedynie na krótko uzupełniając objętość osocza.

**Koloidy**

Są to wodne roztwory substancji wielkocząsteczkowych. W przeciwieństwie do krystaloidów pozostają dłużej w osoczu, nie przechodząc szybko do tkanek. Lepiej uzupełniają straty osocza. Do koloidów należą następujące preparaty:

- hydroksyetylowana skrobia (HES, koloid sztuczny)
- roztwory żelatyny (koloid sztuczny)
- dekstrany (koloid sztuczny)
- albuminy (koloid naturalny).

Koloidem jest także osocze, chociaż nie jest ono typowym płynem infuzyjnym.

skać stabilizację hemodynamiczną.<sup>35</sup> Schemat płynoterapii przedstawiono na RYCINIE 2.

Europejska Agencja Leków w 2013 roku ograniczyła stosowanie HES (koloidu) wyłącznie do hipowolemii spowodowanej ostrą utratą krwi, gdy przetoczenia samych krystaloidów nie są wystarczające. Korzyści z jego stosowania są wątpliwe, istnieją doniesienia o zwiększeniu ryzyka zgonu. Przeciwwskazanie stanowią zaawansowana niewydolność nerek i koagulopatia. HES należy stosować krótko, nie dłużej niż 24 godziny, w najmniejszych skutecznych dawkach (maks. 30 ml/kg mc. dla HES 6% [130/0,40] i HES 6% [130/0,42]). Obowiązuje monitorowanie czynności nerek podczas leczenia.

Niekiedy konieczne jest podanie ponad 2000 ml płynów. Kolejne porcje płynów (200–500 ml) należy podawać tak, by uzyskać wzrost średniego krwawego ciśnienia tętniczego krwi powyżej 65 mm Hg, ośrodkowego ciśnienia żylnego o ponad 3 cm H<sub>2</sub>O w stosunku do wartości

poprzedniej, diurezy godzinowej – co najmniej 1 ml/kg masy ciała na godzinę. Należy monitorować parametry gazometryczne (pH, stężenia mleczanów w surowicy) oraz obserwować, czy nie wystąpią kliniczne cechy przeciążenia objętościowego. Jednocześnie w razie utrzymującej się hipotonii włączamy noradrenalinę (Levonor) 1–20 µg/min (maks. 1–2 µg/kg/min) lub adrenalinę (0,05–0,5 µg/kg/min) lub dopaminę (3–30 µg/min).<sup>36,37</sup>

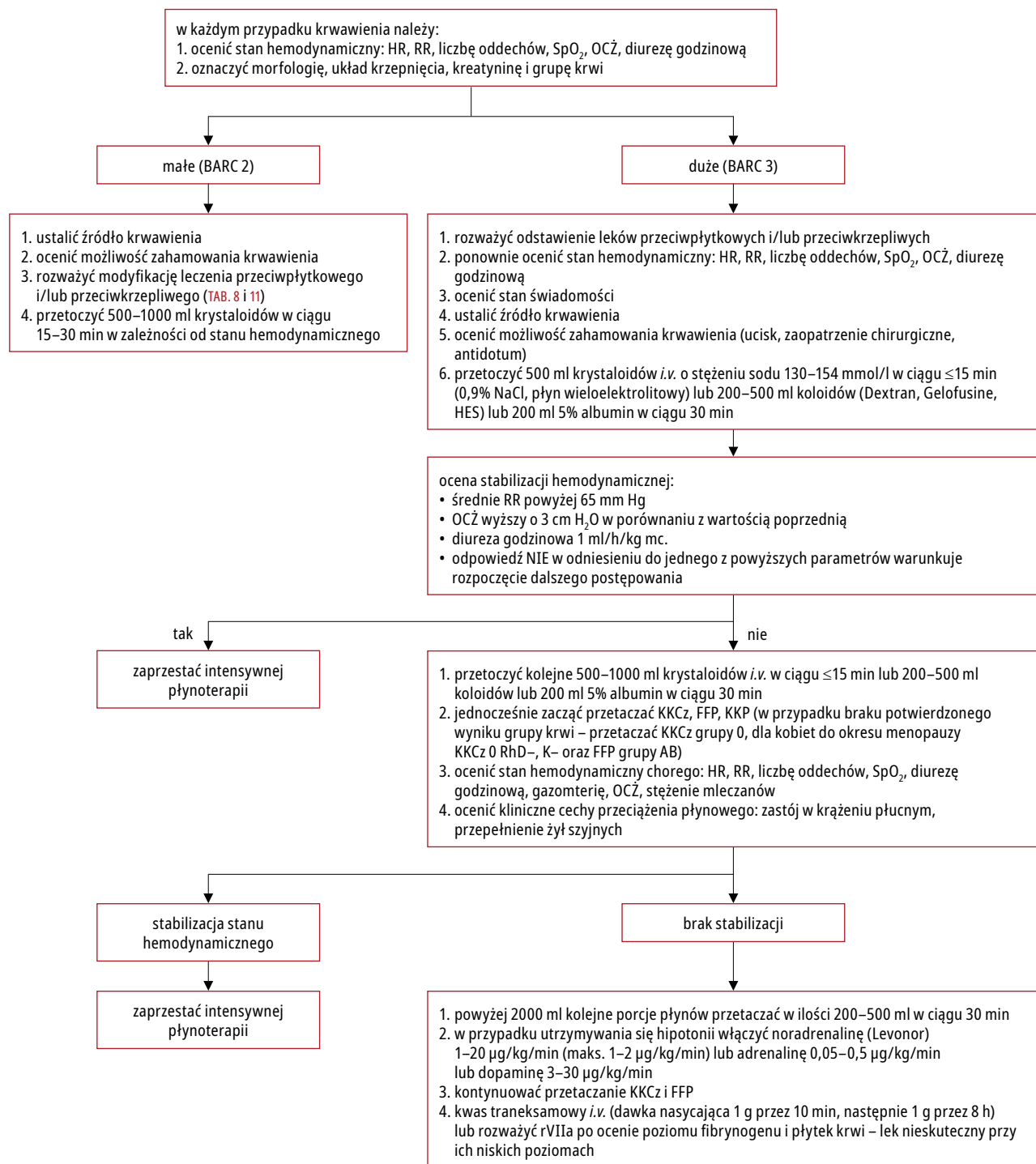
Do masywnych przetoczeń nie powinno się używać wyłącznie 0,9% NaCl, ponieważ przetoczenie dużych ilości tego roztworu powoduje kwasicę hiperchloremiczną, hipernatremię i hiperosmolarność. Nadmierna podaż jonów chlorowych może również zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek.<sup>34</sup>

Wyjątkową grupę stanowią chorzy z niewydolnością serca i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory serca. U tych chorych wyrównywanie niedoborów płynowych powinno odbywać się ze szczególną ostrożnością z powodu dużej łatwości uzyskania przewodnienia. W związku z tym przetaczanie płynów należy rozpocząć od podawania mniejszych objętości (250–500 ml krystaloidów lub 150–200 ml koloidów lub 150–200 ml 5% albumin) i w dłuższym czasie (w ciągu 30 min), monitorując parametry hemodynamiczne takie jak krwawy pomiar ciśnienia tętniczego krwi, OCŻ i diureza.

Bardzo przydatne w ocenie parametrów hemodynamicznych jest przyłóżkowe badanie echokardiograficzne. Za pomocą echokardiografii należy ocenić: wypełnienie prawej i lewej komory serca, wypełnienie i podatność żyły głównej dolnej, funkcję skurczową serca.

**Transfuzje krwi i preparatów krwiopochodnych**

Ubytek krwi pełnej w następstwie krwotoku doprowadza zwykle do wystąpienia tzw. niedokrwistości pokrwotocznej, której stopień nasilenia uzależniony jest od objętości utraconej

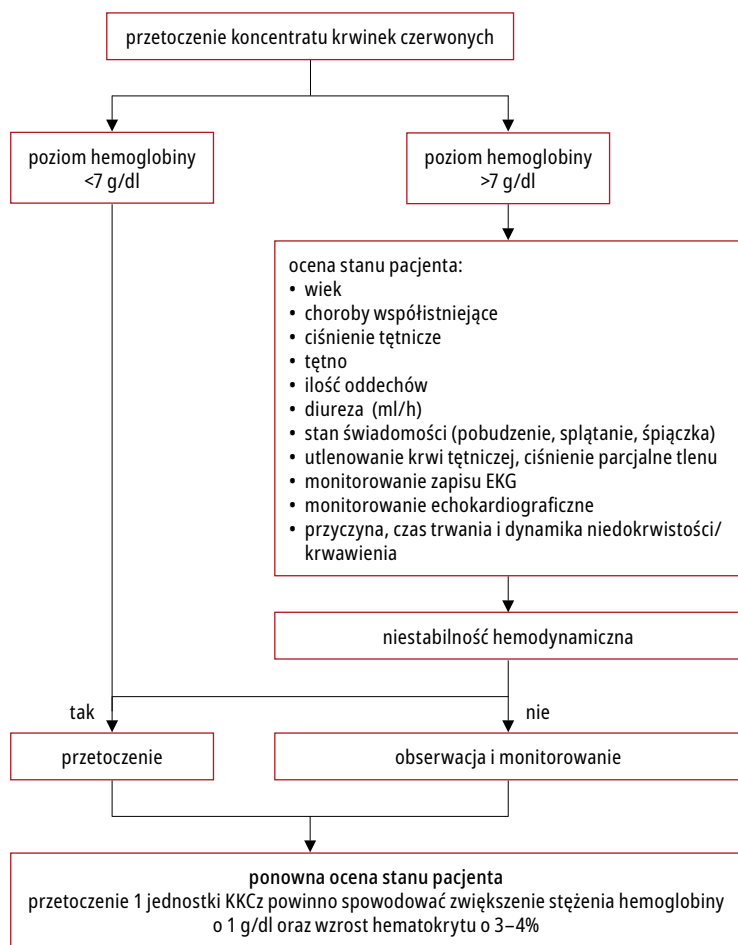


**RYCINA 2.** Płynoterapia u pacjentów z krwawieniami

Skróty: BARC – Bleeding Academic Research Consortium, FFP – osocze świeżo mrożone, HES – hydroksyetylowana skrobia, HR – częstotliwość rytmu serca, KKCz – koncentrat krwinek czerwonych, KKP – koncentrat krwinek płytkowych, OCZ – ośrodkowe ciśnienie żyłne, RR – pomiar ciśnienia tętniczego metodą Riva-Rocciego, rVIIa – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa

krwi. Ocena morfologii krwi, stężenia Hb i wielkości Ht nie jest jednak w pełni miarodajnym wskaźnikiem objętości wyznaczonych krwi i powinna być analizowana w połączeniu z danymi klinicznymi.<sup>38</sup> W krwotokach o dużej dynamice w pierwszym okresie z powodu centralizacji krążenia stężenie Hb zwykle nie ulega obniżeniu. Dodatkowo interpretacja wyników badań

jest utrudniona przez prowadzoną płynoterapię. Dlatego we wczesnej fazie krwawienia stężenie Hb jako pojedynczy parametr nie może być wskazówką do podjęcia decyzji o przetoczeniu KKCz. Ze względu na liczne mechanizmy kompensacyjne rozpoznanie niedokrwistości jest możliwe nie wcześniej niż po 24–48 godzinach. Niedokrwistość pokrwootoczna, po-



Szybkość przetaczania KCCz:

1. Przetoczenie należy rozpocząć do 30 min od uzyskania preparatu z banku krwi.
  2. Masywny krwotok może wymagać przetoczenia nawet 10 jednostek w czasie 10–15 min (wskazane przetoczenie również FFP w stosunku 1:2).
  3. Pacjenci z HF do 1 ml/kg mc./h (średnio 1 jednostka KCCz przez 1–2 h).
- Całkowity czas przetoczenia 1 jednostki nie powinien być dłuższy niż 4 h.

### RYCINA 3. Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych

Skróty: EKG – elektrokardiografia, FFP – osocze świeżo mrożone, HF – niewydolność serca, KCCz – koncentrat krwinek czerwonych

wstała w następstwie ostrych krwotoków, jest niedokrwistością normocytarną i normobarwliwą. W ciągu 48 godzin od krwawienia obserwuje się też wzrost liczby retikulocytów połączony z odczynem erytroblastycznym w szpiku. Niespecyficznym, ale prawie stałym objawem jest wzrost całkowitej liczby leukocytów, szczególnie granulocytów obojętnochłonnych. Masywnym krwawieniom może początkowo towarzyszyć zmniejszenie liczby płytek krwi, a po zatrzymaniu krwawienia – stopniowy wzrost w ciągu 48–72 godzin. Obniżenie stężenia żelaza w surowicy obserwuje się nie wcześniej niż po kilku lub kilkunastu dniach.

Celem leczenia chorego z krwawieniem jest adekwatne uzupełnienie objętości krwi, utrzymanie odpowiedniego utlenowania tkanek oraz zapewnienie hemostazy. Przetoczenia KCCz zwykle wymagają pacjenci, u których doszło do utraty około 30–40% objętości krwi krążą-

cej, czyli np. około 1500 ml u 70 kg mężczyzny.<sup>39</sup> Większość wytycznych zaleca przestrzeganie restrykcyjnych kryteriów przetoczenia KCCz, przy stężeniu Hb <7,0 g/dl, nie dopuszczając do spadku Ht <30%. Taka strategia bierze się z potencjalnych działań niepożądanych wynikających z przetoczeń: incydentów sercowych, nawrotów krwawienia, zakażeń bakteryjnych.<sup>40</sup> Optymalne docelowe stężenie Hb w leczeniu krwawień nie zostało wszakże jednoznacznie ustalone. Zwykle zalecane jest utrzymanie Hb >7,0 g/dl, u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca zaś na poziomie 8,0–9,0 g/dl.<sup>41,42</sup> Przetoczenie 1 jednostki KCCz powinno spowodować zwiększenie stężenia Hb o około 1,0 g/dl, a Ht o 3–4% (RVC.3).

Koagulopatia u chorego z krwawieniem jest wynikiem rozcieńczenia czynników krzepnięcia i płytek krwi wskutek leczenia płynami lub KCCz, a także nadmiernej konsumpcji czynników krzepnięcia w procesach aktywacji krzepnięcia i fibrynolizy oraz zaburzeń funkcji płytek krwi. Postępowaniem z wyboru w leczeniu zaburzeń krzepnięcia w przebiegu krwawień i w przypadku dużych krwawień jest przetaczanie świeżo mrożonego osocza (FFP). Takie postępowanie powinno być wdrożone od początku, bez oczekiwania na wyniki badań laboratoryjnych. W początkowym etapie leczenia zaleca się przetaczanie co najmniej 1 jednostki FFP na każde 2 jednostki KCCz, a następnie, w zależności od wyników testów hemostazy, w dawce 15–20 ml/kg.<sup>43</sup> Parametry decydujące o przetaczaniu FFP to: aktywność czasu częściowej trombolastyny po aktywacji (APTT) i czasu protrombinowego (PT) w połączeniu z analizą stanu klinicznego chorego. Klinicznie wyrażona koagulopatia występuje wówczas, gdy aktywność APTT i PT przekraczają 1,5-krotnie wartości prawidłowe. Standardowa dawka FFP nie zawsze zabezpiecza przed deficytem czynników krzepnięcia, dlatego w leczeniu hipofibrinogenemii, która pojawia się jako pierwsze zaburzenia krzepnięcia w masywnym krwawieniu, pomimo stosowania FFP przetaczany powinien być krioprecypitat. Dawka, która pozwala utrzymać stężenie hemostatyczne fibrynogenu na poziomie 1 g/l, to 1 jednostka krioprecypitatu na 10–15 kg mc. W 2011 roku został zarejestrowany w Polsce koncentrat fibrynogenu, który jest stosowany *off-label* do szybkiego uzyskania hemostatycznego poziomu fibrynogenu. Przy masywnej utracie krwi w celu wzmocnienia generacji trombin podjęwane są próby stosowania PCC w ilości 15–25 IU/kg mc. Oba te leki mogą być podawane przed uzyskaniem potwierdzonego wyniku grupy krwi pacjenta, a ich objętość po rozpuszczeniu jest znacznie mniejsza niż objętość FFP zawierająca równoważną ilość białek z układu krzepnięcia – np. 1 ampułka PCC to 20 ml, co odpowiada około 750 ml FFP.

Należy zaznaczyć, że FFP wykorzystywany jest najczęściej w masywnych krwawieniach nie-

**TABELA 8. Zasady postępowania w przypadku krwawienia u pacjenta leczonego doustnym antykoagulantem niebędącym antagonistą witaminy K (zmodyfikowane)<sup>62</sup>**

Krwawienia podczas stosowania NOAC – ogólne zasady postępowania		
określić czas przyjęcia ostatniej dawki NOAC, rozważyć podanie węgla aktywowanego, jeżeli NOAC został przyjęty nie później niż przed 3–4 h ustalić okres od początku krwawienia, podjąć próbę określenia objętości utraconej krwi, ocenić, czy krwawienie pozostaje aktywne ocenić, czy chory nie przyjmował ASA, inhibitorów P2Y <sub>12</sub> , NLPZ, inhibitorów P-gp, inhibitorów CYP3A4 zlecić badanie podstawowych parametrów układu hemostazy (Ht, Hb, liczbę płytek krwi, PT, TT, APTT) oraz funkcji nerek (GFR) zidentyfikować miejsce krwawienia ocenić współistniejące schorzenia, stan układu krążenia		
Niewielkie krwawienie ≈BARC 2	Umiarkowanie intensywne krwawienie ≈BARC 3a	Krwawienie zagrażające życiu ≈BARC 3bc
<p>wydłużenie czasu do przyjęcia kolejnej dawki leku lub jej pominięcie</p> <p>kontrola innych leków przyjmowanych przez pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA</li> <li>• inhibitorów P2Y<sub>12</sub></li> <li>• NLPZ</li> <li>• inhibitorów P-gp</li> <li>• inhibitorów CYP3A4</li> </ul>	<p>terapia wspomagająca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ucisk mechaniczny</li> <li>• hemostaza chirurgiczna, hemostaza endoskopowa, jeśli krwawienie z przewodu pokarmowego</li> <li>• płynoterapia (jeśli wskazane koloidy), świeżo mrożone osocze (jedynie w celu zwiększenia objętości osocza)</li> <li>• KKCz, jeśli jest wskazany (rozważyć przy zmniejszeniu stężenia Hb &lt;7–8 g/dl)</li> <li>• KKP (jeżeli chory przyjmował równolegle leki przeciwplatekcyjne lub liczba płytek ≤50 G/l)</li> </ul> <p>u leczonych dabigatranem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymać adekwatną diurezę</li> <li>• rozważyć hemodializę, hemoperfuzję z użyciem węgla aktywowanego</li> <li>• rozważyć podanie idarucizumabu (Praxbind®) w dawce 5 g <i>i.v.</i></li> </ul>	<p>rozważyć podanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCC (np. Octaplex®, Beriplex®, K-Centra®, Co-Fact®, Confidex®) w dawce 25 j./kg mc., powtórzyć dawkę 1–2-krotnie do dawki 50–75 j./kg mc., jeśli jest to wskazane klinicznie</li> <li>• aPCC (Feiba®) w dawce 50 j./kg mc., maks. 200 j./kg mc./d</li> </ul> <p>u leczonych dabigatranem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• idarucizumab (Praxbind®) w dawce 5 g <i>i.v.</i></li> </ul>

Skróty: aPCC – aktywowany koncentrat czynników zespołu protrombiny, APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, ASA – kwas acetylosalicylowy, BARC – Bleeding Academic Research Consortium, CrCl – klirens kreatyniny, CYP3A4 – cytochrom P450, GFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, Hb – hemoglobina, Ht – hematokryt, *i.v.* – dożylnie, KKCz – koncentrat krwinek czerwonych, KKP – koncentrat krwinek płytkowych, NLPZ – niesterydowe leki przeciwzapalne, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, P-gp – glikoproteina P, PT – czas protrombinowy, TT – czas trombinowy, PCC – koncentrat czynników zespołu protrombiny

związanych ze stosowaniem NOAC, podczas gdy PCC lub aPCC są zalecane jako leki odwracające działanie NOAC w przypadku istotnych krwawień przy braku dostępnego antidotum (TAB. 8).

Zalecenia dotyczące przetaczania FFP zostały zebrane na RYCINIE 4.

Małopłytkowość uważana jest za odległe powikłanie masywnego krwawienia i zwykle występuje po utracie co najmniej 1,5 objętości krwi krążącej.<sup>44</sup> Zalecana obecnie liczba płytek krwi  $50 \times 10^9/l$  uznawana jest za próg przetaczania koncentratu krwinek płytkowych (KKP) u chorych z czynnym krwawieniem. Ze względu na możliwe towarzyszące upośledzenie funkcji płytek krwi, w tym jatrogenne, związane z przyjmowaniem leków przeciwplatekcyjnych w sytuacji niedostatecznej hemostazy, należy rozważyć przetoczenie KKP także przy wartościach płytek krwi  $>50 \times 10^9/l$ . KKP przetacza się w ilości 1 dawki terapeutycznej KKP, tj. ilości krwinek płytkowych  $3 \times 10^{11}$  uzyskanych z afezy komórkowej lub przez zlanie 4–6 jednostek KKP.

Wśród szczególnych wskazań do przetoczenia KKP znajdują się zabiegi chirurgiczne, a także interwencje przezskórne, w tym wykonywanie angiografii. Badanie to jest możliwe, jeżeli wartość płytek krwi wynosi co najmniej  $20 \times 10^9/l$ ,

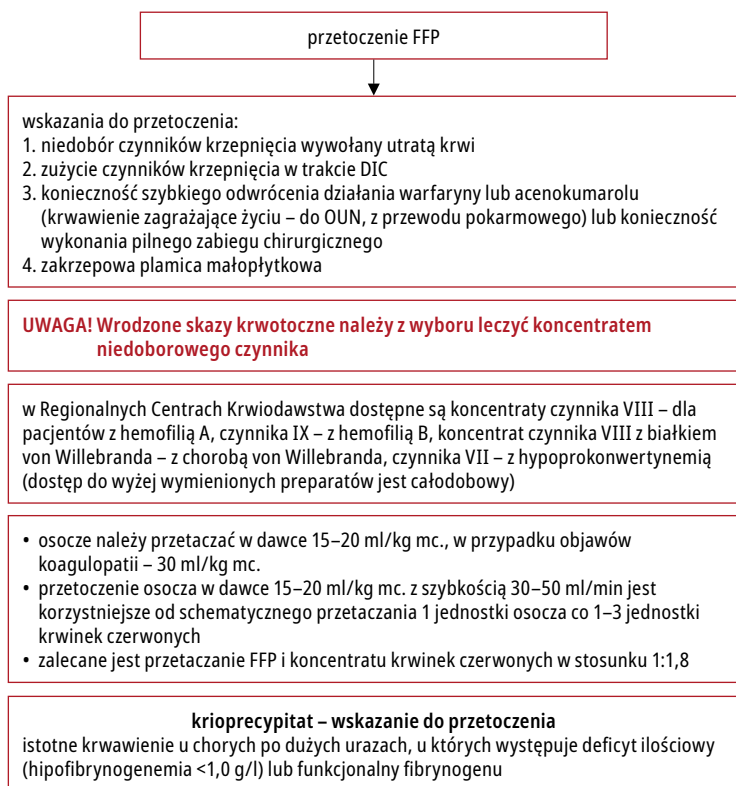
co pozwala na uniknięcie powikłań krwotocznych w miejscu nakłucia. Jeśli stwierdza się niższe wartości, wskazane jest przetoczenie KKP w przypadku diagnostyki miejsca krwawienia lub diagnostyki układu naczyniowego. Zalecenia te można odnieść do zabiegów wykonywanych w trybie planowym. W przypadku zabiegów angiografii przeprowadzanych z powodu ostrej zakrzepicy tętnic rutynowe zastosowanie KKP zwiększa ryzyko zakrzepowe. Dlatego też przetoczenie krwinek płytkowych jest zalecane jedynie w przypadku istotnego klinicznie krwawienia po zabiegu.<sup>45</sup>

U chorych bez wysokiego ryzyka krwawienia i z liczbą krwinek płytkowych  $>10 \times 10^9/l$  możliwe jest wykonanie wkłucia do żył centralnych nawet bez substytucji płytkami krwi. Chorzy z wysokim ryzykiem krwawienia i liczbą krwinek płytkowych poniżej  $20 \times 10^9/l$  wymagają jednak profilaktycznego przetoczenia koncentratu.<sup>46,47</sup>

Dawka terapeutyczna KKP powinna spowodować wzrost liczby płytek krwi o 30 do  $50 \times 10^9/l$  u chorego o powierzchnię ciała  $1,8 m^2$ .

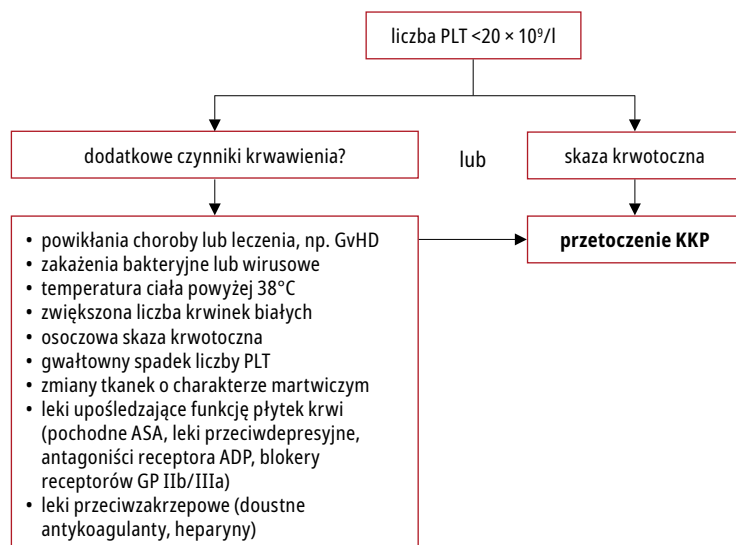
Wskazania do przetaczania KKP zostały przedstawione na RYCINACH 5 i 6.

Skuteczność przetoczenia KKP ocenia się na podstawie parametrów klinicznych takich jak ustąpienie krwawienia, brak świeżych wy-



**RYCINA 4.** Postępowanie przy przetaczaniu osocza świeżo mrożonego

Skróty: DIC – zespół rozlanego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego, FFP – osocze świeżo mrożone, OUN – ośrodkowy układ nerwowy



**RYCINA 5.** Wskazania do przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych

Skróty: ADP – adenylozodifosforan, ASA – kwas acetylosalicylowy, GP II/IIIa – glikoproteina II/IIIa, GvHD – choroba związana z reakcją przeszczep przeciwko gospodarzowi, KKP – koncentrat krwinek płytkowych, PLT – krwinki płytkowe

broczyn lub wylewów podskórnych i śluzówkowych. Ponadto ocenia się:

- bezwzględny wzrost liczby płytek krwi (API) = liczba płytek krwi po przetoczeniu – liczba płytek krwi przed przetoczeniem; prawidłowo powinien wynosić  $10 \times 10^9/l$  lub  $5 \times 10^9/l$  po 1 godzinie i po 24 godzinach od zakończenia przetoczenia
- procentowy wzrost liczby płytek krwi (PPR) =  $\text{wynik ułamek} \times 100\%$

$$\text{PPR} = \frac{\text{Liczba płytek krwi po przetoczeniu (10<sup>11</sup>)} - \text{liczba płytek przed przetoczeniem (10<sup>11</sup>)} \times \text{masa ciała (kg)} \times 0,075}{\text{Liczba przetoczonych płytek krwi (10<sup>11</sup>)}} \times 100$$

U osób bez hipersplenizmu oczekiwany procentowy wzrost liczby płytek krwi powinien wynosić około 60%, a u osób po splenektomii nawet do 100%. Jako zadowalający uznaje się 40% wzrost liczby krwinek płytkowych po przetoczeniu.

- skorygowany wskaźnik wzrostu krwinek płytkowych po przetoczeniu (CCI):

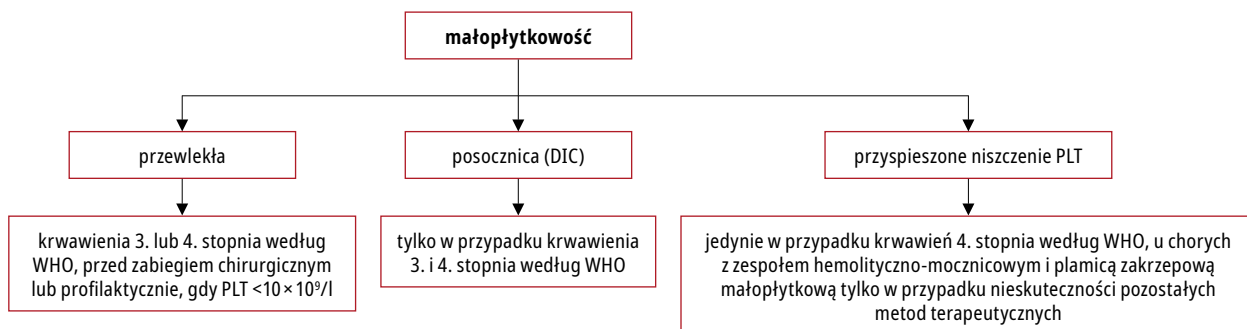
$$\text{CCI} = \frac{\text{Liczba płytek krwi po przetoczeniu (10<sup>11</sup>)} - \text{liczba płytek przed przetoczeniem (10<sup>11</sup>)} \times \text{powierzchnia ciała (m<sup>2</sup>)}}{\text{Liczba przetoczonych płytek krwi (10<sup>11</sup>)}} \times 100$$

W przypadku wskaźnika CCI po 1 godzinie wynoszącego powyżej 7,5 przetoczenie uznaje się za skuteczne; wartości niższe oraz poniżej 5 po 24 godzinach oznaczają brak skutecznego przetoczenia i świadczą o immunologicznych przyczynach niszczenia płytek.

U chorych z aktywnym krwawieniem **zalecamy:**

- utrzymywanie minimalnego stężenia hemoglobiny >7,0 g/dl przez przetaczanie KKCz
- w masywnym, zagrażającym życiu krwotoku dopuszczalne jest przetoczenie KKCz grupy 0, a dla kobiet do okresu menopauzy KKCz 0RhD–, K– lub KKCz zgodny grupowo, jeżeli pacjent posiada potwierdzony wynik grupy krwi
- w celu zapewnienia prawidłowej hemostazy w masywnej transfuzji należy przetaczać KKCz, FFP i KKP w stosunku 1:1:1 oraz krioprecypitat 1 jednostkę na 10 kg mc. w celu utrzymania stężenia fibrynogenu na poziomie 1 g/l
- w przypadku PT i APTT przekraczającego 1,5-krotnie wartości prawidłowe dodatkowo należy przetaczać FFP 15–20 ml/kg mc., a przy liczbie płytek krwi <50 × 10<sup>9</sup>/l również KKP<sup>45</sup>
- przetaczanie powinno się rozpocząć do 30 minut od uzyskania preparatu z banku krwi, pamiętając, że w przypadku przetaczania więcej niż jednej jednostki kolejnie należy sukcesywnie pobierać
- u pacjentów z lewokomorową niewydolnością serca, ze względu na ryzyko przeciążenia objętościowego układu krążenia, zaleca się, by

<p><b>przetoczenie KKP</b> zaleca się jednorazowe przetoczenie 1 dawki terapeutycznej KKP</p> <p>Wskazania do przetoczenia zależą od:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. liczby i funkcji krwinek</li> <li>2. patofizjologii krwawienia</li> <li>3. czynników ryzyka krwawienia</li> <li>4. choroby podstawowej</li> </ol>	Stopień natężenia krwawienia	Objawy kliniczne
	1°	Krwiak, wybroczyny skórne, krwawienie z dziąseł
	2°	Krwawienie niewielkiego stopnia niewymagające przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych
	3°	Krwawienie wymagające uzupełnienia krwinek czerwonych
	4°	Krwawienie zagrażające życiu



**RYCINA 6.** Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w zależności od klasyfikacji krwawień World Health Organization (WHO)

Skróty: DIC – zespół rozlanego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego, KKP – koncentrat krwinek płytkowych, PLT – krwinki płytkowe

**TABELA 9.** Reakcje poprzetoczeniowe

Reakcje poprzetoczeniowe	Wczesne <24 godzin	Późne >24 godzin
immunologiczne	ostra reakcja hemolityczna niehemolityczna reakcja gorączkowa ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc reakcja alergiczna anafilaksja	opóźniona reakcja hemolityczna alloimmunizacja poprzetoczeniowa małopłytkowość poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciwko biocy immunomodulacja opóźniona reakcja hemolityczna
nieimmunologiczne	posocznica przeciążenie krążenia hipotensja ból w czasie przetoczenia zator powietrzny hemoliza nieimmunizacyjna hipotermia hiperkaliemia hipokalcemia	przeciążenie żelazem przeniesienie biologicznych czynników chorobotwórczych

szybkość przetaczania nie była większa niż 1 ml/kg mc./godzinę; średnio jest to 1 jednostka KKCz przez 1–2 godziny, przy czym całkowity czas przetoczenia 1 jednostki nie powinien być dłuższy niż 4 godziny.

Powikłania związane z przetaczaniem krwi i zalecane postępowanie przedstawiono w TABELACH 9 i 10.

### Postępowanie w krwawieniach polekowych i modyfikacja terapii

#### Krwawienie w trakcie stosowania leków przeciwplatek

Brak antidotum dla doustnych leków przeciwplatek sprawia, że terapia pacjentów z krwawieniami podczas leczenia przeciwplatekowego jest ograniczona. W praktyce dość powszechnie stosuje się transfuzję KKP. Skuteczność takiego postępowania oceniana była zaledwie w kilku badaniach i zależy od mechanizmu blokowania płytek.<sup>48,49</sup> U osoby przyjmującej kwas acetylosalicylowy agregacja płytek krwi może zostać przywrócona po podaniu 2–5 jednostek KKP, natomiast przywrócenie aktywności płytek zależnej od ADP jest znacznie trudniejsze. U pacjentów leczonych kłopidogrelem lub prasugrelem transfuzja KKP może przywrócić funkcję płytek krwi po 4–6 godzinach od podania ostatniej jednostki, natomiast u chorych leczonych tikagrelorom czas do przywrócenia hemostazy wynosi co najmniej 24 godziny.<sup>50,51</sup>

#### Krwawienie w trakcie stosowania antagonistów witaminy K

Działanie przeciwkrzepliwe antagonistów witaminy K (VKA) wymaga redukcji stężenia protrombiny (czynnika II), która ma stosunkowo długi okres półtrwania (ok. 60–72 h) w porównaniu z okresem półtrwania innych czynników zależnych od witaminy K (6–24 h). Dłuższy okres półtrwania warfaryny wymaga odstawienia leku na około 2,5 dnia, aby międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w przedziale 6,0–10,0 obniżyć do wartości 4,0, podczas gdy efektywny spadek INR przy stosowaniu acenokumarolu można osiągnąć w czasie krótszym

**TABELA 10. Postępowanie w najczęstszych ostrych reakcjach poprzetoczeniowych**

Rodzaj reakcji	Ostra reakcja hemolityczna	Niekardiogeny obrzęk płuc	Reakcja alergiczna i anafilaksja	Posocznica poprzetoczeniowa
przyczyny i mechanizm	niezgodność w układzie ABO, wynikająca z tzw. błędów administracyjnego, brak lub nieprawidłowo przeprowadzona identyfikacja biorcy z przeznaczonym do przetoczenia składnikiem krwi  reakcja antygeny A i/lub B z układu ABO z naturalnymi, regularnymi przeciwciałami klasy IgM z układu ABO	reakcja przeciwciał anti-HLA lub anti-HNA dawcy z antygenami leukocytów, granulocytów biorcy  potencjalnie może wystąpić po przetoczeniu każdego składnika krwi	reakcja przeciwciał anti-IgE biorcy przeciwko rozpuszczonym częściom składowym osocza	składnik krwi zawiera bakterie, najczęściej pobrane wraz z krwią z organizmu dawcy, które podczas przechowywania składników krwi ulegają namnożeniu; najczęściej dotyczy to KKP
objawy	zazwyczaj w ciągu kilku minut od rozpoczęcia przetoczenia: dreszcze, gorączka, zimne poty, ból w miejscu wkłucia, kłatce piersiowej oraz okolicy lędźwiowej, nudności, wymioty, tachykardia, tachypnoe, spadek ciśnienia tętniczego, wstrząs, ciemne zabarwienie moczu (hemoglobinuria)	nagła duszność, niedotlenienie i niewydolność oddechowa, występujące najczęściej do 6 h od zakończenia transfuzji; w diagnostyce różnicowej w pierwszej kolejności należy wykluczyć kardiogeny obrzęk płuc	pokrzywka, skurcz oskrzeli i obrzęk głośni, wstrząs	objawy i przebieg reakcji poprzetoczeniowej zależą m.in. od stanu układu immunologicznego biorcy, stosowanej przed transfuzją antybiotykoterapii, rodzaju patogenów, ich ilości i zjadliwości  podstawą rozpoznania przetoczenia zakażonego składnika krwi jest wykonanie posiewów krwi u biorcy oraz posiewów z pozostałości po przetoczeniu i stwierdzenie tego samego patogenu
leczenie	przerwać przetaczanie stabilizacja układu krążenia, zapobieganie/leczenie ostrej niewydolności nerek  powiadomić Pracownię Serologii Transfuzjologicznej szpitala oraz właściwe RCKiK	głównie objawowe; tlenoterapia bierna/wentylacja mechaniczna	leki antyhistaminowe, w ciężkim przebiegu konieczne może być postępowanie jak we wstrząsie z zastosowaniem adrenalin, płynoterapii, a niekiedy intubacji	szerokospektralna antybiotyko-terapia empiryczna, a od momentu uzyskania antybiogramu – antybiotyko-terapia celowana
konsekwencje	ostra niewydolność nerek oraz rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, a także ryzyko zgonu pacjenta	każdy przypadek niewydolności oddechowej należy zgłosić do RCKiK w celu wykonania badań; stwierdzenie u dawcy, zazwyczaj dawczyni (ryzyko immunizacji w trakcie ciąży), przeciwciał anti-HLA lub anti-HNA spowoduje odsunięcie tych osób z oddawania krwi	ryzyko zgonu	ryzyko zgonu

Skróty: HLA – antygen zgodności tkankowej, HNA – ludzki antygen neutrofilowy, IgE – immunoglobulina E, IgM – immunoglobulina M, KKP – koncentrat krwinek płytkowych, RCKiK – Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecnictwa

niż 1 dzień u większości pacjentów.<sup>52,53</sup> Zalecane docelowe wartości INR to – zależnie od przyczyny – 2,0–3,5. Im wyższy INR, tym wyższe ryzyko krwawienia; zwiększa się ono istotnie, gdy wartość INR przekracza 4,5.

Podanie witaminy K1 (fitomenadionu) można rozważyć u chorych bez objawów krwawienia, ale z dużym jego ryzykiem (INR >10,0). W przypadku intensywnego lub zagrażającego życiu krwawienia należy rozważyć połączenie witaminy K1 z koncentratem czynników zespołu protrombiny (PCC), świeżo mrożonym osoczem (FFP) lub preparatem zawierającym rekombinowany czynnik VIIa. Spośród wyżej wymienionych preparatów świeżo mrożone osocze pozostaje najpowszechniej stosowanym środkiem do pilnego odwrócenia działania pochodnych kuma-

ryny.<sup>54</sup> Zastosowanie PCC jest jednak skuteczniejsze niż podanie FFP. Ponadto PCC może być związany z mniejszym ryzykiem zakrzepowym niż preparat zawierający rekombinowany czynnik VIIa, który powinien być podawany, tylko jeśli PCC jest niedostępny.<sup>55</sup> Witamina K1 powinna być podawana w powolnym wlewie dożylnym w dawce 10–20 mg ze względu na szybszy początek działania w porównaniu z preparatem doustnym. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej, preparat witaminy K1 należy rozcieńczyć w 100 ml 0,9% NaCl i podawać w infuzji trwającej 20–30 minut. Po upływie 3 godzin od podania należy oznaczyć czas protrombinowy i jeśli jest przedłużony, dawkę witaminy K1 trzeba powtórzyć. Nie należy podawać dożylnie witaminy K1 w dawce większej

niż 40 mg/dobę. Zaleca się kontrolowanie parametrów krzepnięcia raz na dobę do momentu osiągnięcia odpowiednich wartości.<sup>55</sup>

### Krwawienie w trakcie stosowania NOAC

Ze względu na krótki okres działania doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) w przypadku niewielkich krwawień wybór opcji naturalnej eliminacji leku może być korzystniejszy niż intensywne metody leczenia. Po zaprzestaniu terapii NOAC powrotu prawidłowej hemostazy należy oczekiwać po upływie 12–24 godzin od podania ostatniej dawki antykoagulantu, ponieważ okres półtrwania każdego z tych leków wynosi około 12 godzin. Im gorsza funkcja nerek, tym dłuższy czas eliminacji leku. Dotyczy to przede wszystkim dabigatranu, który w 80% jest wydalany przez nerki.

Przewaga NOAC nad VKA, wynikająca z braku konieczności monitorowania stężenia leków i ich działania przeciwkrzepliowego, w przypadku krwawienia nie stanowi zalety. Błyskawiczna ocena podstawowych parametrów układu hemostazy, takich jak czas częściowej trombolastyny po aktywacji (APTT), czas trombinowy (TT) i czas protrombinowy (PT), pozwala na orientacyjną jakościową ocenę, czy chory pozostaje pod wpływem działania leku (APTT i TT u chorych przyjmujących dabigatran, PT u chorych przyjmujących riwaroksaban, apiksaban, edoksaban), i może sugerować, że krwawienie nie wiąże się bezpośrednio z prowadzoną terapią przeciwzakrzepową. Parametry hemostazy zawsze należy odnosić do okresu, który upłynął od ostatniej przyjętej dawki leku, ze względu na szybkie zmiany stężenia leku w osoczu i krótki okres półtrwania NOAC. W celu pomiaru ilościowego aktywności dabigatranu zaleca się oznaczanie ekarynowego czasu krzepnięcia (ECT) – wynik wyrażony w sekundach ulega 2–4-krotnemu wydłużeniu u pacjentów stosujących przewlekle dabigatran w dawce 150 mg co 12 godzin, lub ocenę za pomocą rozcieńczonego czasu trombinowego (dTT), czyli testu Hemoclot® (wynik wyrażony w sekundach lub [ng/ml]), który zaakceptowano do użytku klinicznego w Europie jako zalecany do monitorowania siły działania dabigatranu.<sup>56,57</sup> Do oceny ilościowej działania inhibitorów czynnika krzepnięcia Xa zaleca się stosowanie testów chromogennych anty-Xa. Nie są to jednak oznaczenia powszechnie dostępne.

Należy pamiętać, że zastosowanie witaminy K, protaminy oraz świeżo mrożonego osocza, użytecznych przy krwawieniach spowodowanych VKA i heparyną, jest całkowicie nieskuteczne w przypadku NOAC.<sup>58</sup> Można rozważyć zastosowanie leków antyfibrynolitycznych (np. kwas traneksamowy 1 g *i.v.*, powtarzany co 6 h zależnie od potrzeb) lub desmopresyny (0,3 µg/kg mc. we wlewie *i.v.*, z maks. dawką 20 µg), szczególnie w sytuacjach wyjątkowych u pacjentów z towa-

rzyszącą koagulopatią lub zaburzeniami funkcji płytek.<sup>26</sup>

Preparaty PCC – czteroskładnikowy (zawierający czynniki II, VII, IX i X) lub trójskładnikowy (czynniki II, IX i X) – do czasu zarejestrowania swoistego czynnika odwracającego działanie dabigatranu stanowiły najlepszą opcję postępowania w przypadku dużych i zagrażających życiu krwawień. Podanie aktywowanego koncentratu czynników zespołu protrombiny (aPCC) (Feiba®, Takeda, Tokio, Japonia) powinno być rozważane, jeżeli preparat ten jest natychmiast dostępny.

Strategię leczenia krwawień u pacjentów przyjmujących dabigatran zmieniła rejestracja swoistego antidotum – idarucizumabu (Praxbind®, Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Niemcy), stanowiącego fragment humanizowanego monoklonalnego przeciwciała natychmiast unieczynnającego przyjęty uprzednio dabigatran.<sup>59</sup> Praxbind® jest podawany dożylnie w postaci dwóch kolejnych wlewów (2 × 2,5 g/50 ml) trwających 5–10 minut lub w postaci dwóch bolusów o takiej samej dawce leku. Wyniki badań wskazują, że Praxbind® jest w stanie całkowicie zneutralizować przeciwzakrzepowe działanie dabigatranu w ciągu 5 minut od podania.

W maju 2018 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała andeksanet alfa (Andexxa®, Portola, San Francisco, Stany Zjednoczone) będący rekombinowanym białkiem – zmodyfikowaną cząsteczką czynnika Xa z mutacją w miejscu katalitycznym, odwracającym działanie bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa.<sup>60</sup> Preparat andeksanentu alfa pod nazwą Ondexxya jest warunkowo zaakceptowany przez European Medicines Agency (EMA) w Europie od kwietnia 2019 roku do odwracania działania riwaroksabanu i apiksabanu w przypadku zagrażających życiu krwawień. Lek nie jest jeszcze w Polsce dostępny.

Powtórne wdrożenie terapii przeciwzakrzepowej po epizodzie poważnego krwawienia oraz decyzja o czasie powrotu do takiej terapii zależą od identyfikacji miejsca krwawienia i wdrożonej terapii zapobiegającej krwawieniu. Rozważenia wymaga wówczas zamiana NOAC (w przypadku krwawienia z przewodu pokarmowego – z riwaroksabanu lub dużej dawki dabigatranu na apiksaban), zmniejszenie dawki lub modyfikacja terapii towarzyszącej.<sup>61</sup>

Podsumowanie zasad postępowania w przypadku krwawienia u pacjenta leczonego NOAC zawarto w TABELI 8.<sup>62</sup>

### Krwawienie w trakcie stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej ± OAC

Pacjenci, u których występują powikłania krwotoczne podczas stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT), stanowią wymagającą populację chorych i nie ma dla nich wskazówek pochodzących z badań klinicznych z randomi-



zacja. Decyzja o wstrzymaniu lub kontynuowaniu DAPT w tych okolicznościach w dużej mierze zależy od ryzyka niedokrwienia (np. wskazania do DAPT i czas od ostatniej implantacji stentu do wystąpienia krwawienia) vs. ryzyka nawracającego/przedłużonego krwawienia. W **TABELI 11** przedstawiono praktyczny schemat postępowania w przypadku tej wymagającej populacji. Ze względu na to, że krwawienie jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym nawrotów krwawienia, należy w tej sytuacji ponownie ocenić rodzaj, dawkowanie i czas trwania DAPT.<sup>63</sup>

#### **Krwawienia w czasie stosowania heparyny niefrakcjonowanej**

Pacjenci leczeni heparyną niefrakcjonowaną (UFH) w razie wystąpienia dużego krwawienia powinni otrzymać dożylnie 1 mg siarczanu protaminy na każde 100 IU heparyny. Jeśli UFH podawana jest we wlewie dożylnym, dawkę siarczanu protaminy dostosowuje się do liczby IU leku podawanego w ciągu ostatnich 3 godzin. Siarczan protaminy powinien być podawany powoli, w ciągu kilku minut, tak aby uniknąć bradykardii czy obniżenia ciśnienia tętniczego. Skuteczność ocenia się na podstawie skrócenia APTT. Siarczan protaminy stosuje się również u chorych leczonych heparynami drobnocząsteczkowymi (LMWH). Dawka siarczanu protaminy uzależniona jest od czasu, który upłynął od ostatniej dawki LMWH: jeśli >8 h – 0,5 mg na każde 100 j. anty-Xa, a jeśli ≤8 h – 1 mg/100 j. anty-Xa.<sup>58</sup>

#### **Konsultacje specjalistyczne przy krwawieniach z różnych układów**

##### **Gastroenterolog**

Krwawienie z przewodu pokarmowego jest stanem zagrożenia życia, ze śmiertelnością ocenianą na 5–15%. W 80% przypadków miejsce krwawienia znajduje się proksymalnie do więzadła Treitza w dwunastnicy (krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego). Do najczęstszych przyczyn w tym przypadku należą: choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (40%), żylaki przełyku i żołądka (10–20%), zapalenie przełyku, zespół Mallory'ego i Weissa, nowotwór. Krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego występuje rzadziej, cechuje się mniejszą śmiertelnością (2–4%), a także zazwyczaj przebiega mniej burzliwie. Do najczęstszych przyczyn tego typu krwawienia należą: choroba uchyłkowa jelita grubego (do 40%), angiodysplazja, zapalenie jelita o różnej etiologii, nowotwory oraz choroby odbytu (guzki krwawnicze, szczelina odbytu). Na zagrażające życiu krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego zapada rocznie od 40 do 150 osób na 100 000 mieszkańców.

Do najczęstszych objawów krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego należą: krwiste wymioty (40%), smoliste stolce, krwawienie świeżą krwią z odbytu i sytuacje pośred-

nie, kiedy obserwowany jest stolec zmieszany z krwią. Objawy zależą od lokalizacji źródła krwawienia i szybkości pasażu jelitowego (świeża krew z odbytu może być objawem krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego). Przy masywnych, ostrych krwawieniach, podczas których następuje szybka utrata krwi, obserwuje się dodatkowo spadek ciśnienia tętniczego, tachykardię, a następnie objawy wstrząsu hipowolemicznego.

Do oceny pacjentów z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego używa się kilku systemów punktowych. Skala Glasgow-Blatchford najlepiej identyfikuje pacjentów, u których należy przeprowadzić badanie endoskopowe (≥2 pkt), oraz chorych, którzy będą wymagali hospitalizacji w ramach oddziału intensywnej terapii oraz transfuzji preparatów krwiopochodnych.

##### **Postępowanie przed endoskopią**

1. Należy podać dożylnie inhibitor pompy protonowej: bolus 80 mg, następnie 8 mg/godzinę.
2. Nie zaleca się stosowania kwasu traneksamowego (Exacyl) ani rutynowego podawania somatostatyny lub jej pochodnych.
3. Na 30–120 min przed endoskopią należy podać dożylnie 250 mg erytromycyny, co poprawia widoczność podczas endoskopii.

##### **Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego**

Badaniem z wyboru u pacjentów z objawami krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest gastroscopia, która umożliwia precyzyjną lokalizację źródła krwawienia.<sup>64</sup> Na podstawie obrazu endoskopowego podejmowana jest również decyzja o zastosowaniu terapii endoskopowej. Pacjenci hospitalizowani w OITK stanowią grupę o podwyższonym ryzyku ciężkiego przebiegu krwotoku z przewodu pokarmowego, dlatego zalecane jest wykonanie gastroskopii w ciągu 24 godzin od wystąpienia pierwszych objawów krwawienia z przewodu pokarmowego.<sup>65</sup> Wcześniejsze (w ciągu 12 godzin) wykonanie badania endoskopowego należy rozważyć w trzech grupach chorych: 1) pacjentów, u których objawy niestabilności hemodynamicznej utrzymują się pomimo intensywnej resuscytacji płynowej; 2) pacjentów, u których przerwanie stosowanego leczenia przeciwzakrzepowego obarczone jest wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych; 3) pacjentów z objawami krwawienia pod postacią krwistych wymiotów lub z obecnością krwi w sondzie nosowo-żołądkowej, które wystąpiły w czasie hospitalizacji.<sup>66</sup> Badanie endoskopowe powinno być poprzedzone właściwą resuscytacją płynową i farmakoterapią (patrz wyżej). Wykonywanie gastroskopii w trybie pilnym, bez wcześniejszego przygotowania pacjenta, pogarsza wyniki leczenia. Aktualnym standardem leczenia jest endoskopowa terapia skojarzona, polegająca na zastosowaniu co najmniej

**TABELA 11. Praktyczne zalecenia dotyczące postępowania w przypadku krwawienia u pacjentów poddanych podwójnej terapii przeciwkrzepliwej (DAPT) z towarzyszącym doustnym lekiem przeciwkrzepliwym (OAC) lub bez niego (zmodyfikowane)<sup>63</sup>**

Niewielkie krwawienie	Łagodne krwawienie	Umiarkowane krwawienie	Ciężkie krwawienie	Krwawienie zagrażające życiu
Jakiegokolwiek krwawienie niewymagające medycznej interwencji lub dalszej oceny	Jakiegokolwiek krwawienie wymagające oceny medycznej bez konieczności hospitalizacji	Jakiegokolwiek krwawienie związane z istotną utratą krwi (>3 g/dl Hb) i/lub wymagające hospitalizacji, które jest stabilne hemodynamicznie i nie nasila się w sposób gwałtowny	Jakiegokolwiek krwawienie wymagające hospitalizacji, związane z dużą utratą krwi (>5 g/dl Hb), które jest stabilne hemodynamicznie i nie nasila się w sposób gwałtowny	Jakiegokolwiek ciężkie, aktywne krwawienie zagrażające bezpośrednio życiu pacjenta
≈BARC 1	≈BARC 2	≈BARC 3a	≈BARC 3b	≈BARC 3c
<ul style="list-style-type: none"> <li>kontynuuj DAPT</li> <li>rozważ kontynuowanie przyjmowania OAC lub omiń następną, pojedynczą dawkę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontynuuj DAPT</li> <li>rozważ skrócenie czasu trwania DAPT lub zamianę na słabiej działającego antagonistę P2Y<sub>12</sub> (tj. z tikagreloru/ prasugrelu na kłopidogrel), zwłaszcza jeśli występuje nawracające krwawienie</li> <li>w przypadku terapii potrójnej rozważ zmianę na terapię podwójną, z preferowanymi kłopidogrelem i OAC</li> <li>zidentyfikuj i w miarę możliwości leczyć choroby związane z krwawieniem (np. owrzodzenie trawienne, żyłaki odbytu, nowotwór)</li> <li>dołącz do terapii IPP, jeśli nie został wcześniej podany</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozważ zaprzestanie stosowania DAPT i kontynuuj SAPT, najlepiej z użyciem antagonisty P2Y<sub>12</sub>, zwłaszcza w przypadku krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego</li> <li>rozpocznij ponownie DAPT tak szybko, jak tylko wyda się to bezpieczne</li> <li>rozważ skrócenie czasu trwania DAPT lub zamianę na słabiej działającego antagonistę P2Y<sub>12</sub> (tj. z tikagreloru/ prasugrelu na kłopidogrel), zwłaszcza jeśli występuje nawracające krwawienie</li> <li>rozważ zaprzestanie przyjmowania OAC lub nawet odwrócenie działania leku do czasu uzyskania kontroli nad krwawieniem, chyba że u pacjenta występuje bardzo wysokie ryzyko zakrzepowe (tj. mechaniczne zastawki serca, urządzenie wspomagające pracę serca, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥4)</li> <li>rozpocznij ponownie leczenie w ciągu 1 tyg., jeśli istnieją wskazania kliniczne; w przypadku antagonisty witaminy K rozważ uzyskanie docelowego INR w przedziale 2,0–2,5, chyba że występują szczególne wskazania (tj. mechaniczne zastawki serca lub urządzenie wspomagające pracę serca); w przypadku stosowania NOAC rozważ najmniejszą skuteczną dawkę</li> <li>w przypadku terapii potrójnej rozważ zmianę na terapię podwójną, najlepiej z kłopidogrelem i OAC</li> <li>w sytuacji gdy pacjent stosuje terapię podwójną, rozważ przerwanie leczenia przeciwkrzepliwowego, jeśli wydaje się to bezpieczne dla chorego</li> <li>rozważ zastosowanie IPP dożylnie, jeśli wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego</li> <li>zidentyfikuj i w miarę możliwości leczyć choroby współistniejące związane z krwawieniem (np. owrzodzenie trawienne, żyłaki odbytu, nowotwór)</li> <li>dołącz do terapii IPP, jeśli nie został wcześniej podany</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozważ zaprzestanie DAPT i kontynuuj SAPT, najlepiej stosując antagonistę P2Y<sub>12</sub>, zwłaszcza w przypadku krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego</li> <li>jeśli krwawienie utrzymuje się mimo terapii lub leczenie nie jest możliwe, rozważ zaprzestanie stosowania wszystkich leków przeciwkrzepliwych i przeciwkrzepliwych</li> <li>z chwilą ustąpienia krwawienia ponownie oceni konieczność wdrożenia DAPT lub SAPT, najlepiej stosując antagonistę P2Y<sub>12</sub>, zwłaszcza w przypadku krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego</li> <li>w razie ponownego włączenia DAPT rozważ skrócenie czasu trwania DAPT lub zmianę na słabiej działającego antagonistę P2Y<sub>12</sub> (tj. z tikagreloru/ prasugrelu na kłopidogrel), zwłaszcza jeśli występuje nawracające krwawienie</li> <li>rozważ zaprzestanie stosowania i odwrócenie działania OAC do czasu uzyskania kontroli krwawienia, chyba że istnieje szczególnie wysokie ryzyko zakrzepowe (tj. mechaniczne zastawki serca, urządzenie wspomagające pracę serca)</li> <li>rozpocznij ponownie leczenie w ciągu 1 tyg., jeśli istnieją wskazania kliniczne; w przypadku antagonisty witaminy K rozważ uzyskanie docelowego INR w przedziale 2,0–2,5, chyba że występują szczególne wskazania (tj. mechaniczne zastawki serca lub urządzenie wspomagające pracę serca); w przypadku stosowania NOAC rozważ najmniejszą skuteczną dawkę</li> <li>w przypadku terapii potrójnej rozważ zmianę na terapię podwójną, najlepiej z kłopidogrelem i OAC; w sytuacji gdy pacjent stosuje terapię podwójną, rozważ przerwanie leczenia przeciwkrzepliwowego, jeśli wydaje się to bezpieczne dla chorego</li> <li>rozważ zastosowanie IPP dożylnie, jeśli wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego</li> <li>przetoczenie KKCz, gdy Hb &lt;7–8 g/dl</li> <li>rozważ przetoczenie płytek krwi</li> <li>jeśli jest to możliwe, przeprowadź pilne leczenie chirurgiczne lub endoskopowe źródła krwawienia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>natychmiast zaprzestać stosowania wszystkich leków przeciwkrzepliwych i przeciwkrzepliwych</li> <li>z chwilą ustąpienia krwawienia ponownie oceni konieczność wdrożenia DAPT lub SAPT, najlepiej stosując antagonistę P2Y<sub>12</sub>, zwłaszcza w przypadku krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego</li> <li>zaprzestać stosowania i odwrócić działanie OAC</li> <li>w razie niedocisnienia zastosuj terapię płynami</li> <li>rozważ przetoczenie KKCz bez względu na wartości Hb</li> <li>przetoczenie płytek krwi</li> <li>rozważ zastosowanie IPP dożylnie, jeśli wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego</li> <li>jeśli jest to możliwe, przeprowadź pilne leczenie chirurgiczne lub endoskopowe źródła krwawienia</li> </ul>

Skróty: BARC – Bleeding Academic Research Consortium, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – skala obejmująca: zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat (2 pkt), cukrzyca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny lub incydent zatowarozakrzepowy (2 pkt), chorobę naczyń, wiek 65–74 lat, DAPT – podwójna terapia przeciwkrzepliowa, Hb – hemoglobina, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, IPP – inhibitory pompy protonowej, i.v. – dożylnie, KKCz – koncentrat krwinek czerwonych, NOAC – doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustne leczenie przeciwzakrzepowe, SAPT – pojedyncza terapia przeciwkrzepliowa, TAT – potrójna terapia przeciwkrzepliowa, VKA – antagonistka witaminy K

dwóch różnych metod endoskopowych w celu opanowania krwawienia. W przypadku nawrotu krwawienia z przewodu pokarmowego należy wykonać ponowną gastroscopię. W razie braku możliwości uzyskania trwałej hemostazy metodami endoskopowymi lub ponownego nawrotu krwawienia zalecane jest wykonanie klasycznej angiografii z embolizacją naczynia lub leczenia chirurgicznego. Decyzja o wyborze metody leczenia w tym przypadku opiera się na doświadczeniu i możliwościach ośrodka.

Prawidłowa ocena źródła krwawienia determinuje konieczność terapii endoskopowej. Chory z refluksowym zapaleniem przełyku, zapaleniem żołądka czy dwunastnicy, także nadżerkowym, w większości przypadków nie wymagają leczenia endoskopowego. Zaleca się natomiast stosowanie inhibitorów pompy protonowej w wysokich dawkach.

W przypadku uwidocznienia krwawienia z wrzodu trawiennego wybór terapii endoskopowej zależy od ciężkości krwawienia ocenianej w skali Forrest (krwawienie nieżyłakowe). W tym celu stosuje się metody iniekcyjne, mechaniczne oraz termiczne. Jeśli nie udaje się uzyskać hemostazy, można zastosować terapię rakunkową: spray hemostatyczny, klips endoskopowy (Ovesco) czy embolizację podczas angiografii. Krwawiące zmiany angiodyplastyczne także wymagają leczenia endoskopowego.

W przypadku stwierdzenia krwawienia żyłkowego stosuje się opaskowanie żyłaków lub ich skleroterapię, a w przypadku żyłaków żołądka – iniekcje klejów tkankowych. Dodatkowo należy włączyć dożylnie pochodne wazopresyny/somatostatyny oraz profilaktycznie podać antybiotyk (norfloksacylna) w celu zapobiegania spontanicznemu bakteryjnemu zapaleniu otrzewnej.

#### Postępowanie po endoskopii

U wszystkich pacjentów po krwawieniu z wrzodu trawiennego należy wykonać test w kierunku obecności *Helicobacter pylori* i ewentualnie przeprowadzić eradykację bakterii oraz potwierdzić jej skuteczność. U pacjentów przyjmujących podwójną terapię antyplątkową należy przewlekłe zastosować inhibitor pompy protonowej. Terapię warfaryną włącza się ponownie między 7. a 15. dniem po incydencie krwawienia, wcześniej zaś – jedynie przy dużym ryzyku zakrzepicy.

#### Krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego

U pacjentów z objawami krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego badaniem z wyboru jest kolonoskopia.<sup>67</sup> Oddawanie krwistych stolców może być konsekwencją masywnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego i szybkiego pasażu krwistej treści przez przewód pokarmowy. W związku z tym przed rozpoczęciem przygotowywania do kolo-

noskopii należy wykluczyć krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Mogą o nim świadczyć objawy niestabilności hemodynamicznej. W takim przypadku przygotowanie do kolonoskopii powinno zostać poprzedzone wykonaniem gastroscopii, mniejszą wartość diagnostyczną ma natomiast ocena treści w sondzie nosowo-żołądkowej. W trakcie kolonoskopii możliwe jest zastosowanie endoskopowych metod uzyskiwania hemostazy. U chorych w ciężkim stanie ogólnym, z objawami niestabilności hemodynamicznej, istotnym problemem jest ich przygotowanie do kolonoskopii preparatem oczyszczającym jelito. W tej grupie chorych lokalizację źródła krwawienia umożliwiają badania radiologiczne, tj. angiografia tomografii komputerowej, klasyczna angiografia i scyntygrafia z izotopami technetu (99mTc). W trakcie angiografii możliwe jest zatrzymanie krwawienia przez zastosowanie embolizacji. W razie nieskuteczności wymienionych metod należy rozważyć leczenie chirurgiczne.

#### Krwawienie ze środkowego odcinka przewodu pokarmowego

Występowanie objawów krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych, u których wykluczono źródło krwawienia w obrębie górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, jest wskazaniem do oceny jelita cienkiego. U chorych niestabilnych hemodynamicznie, z objawami masywnego krwawienia z przewodu pokarmowego, w trybie pilnym należy wykonać klasyczną angiografię.<sup>68</sup> U chorych stabilnych hemodynamicznie badanie to może zostać poprzedzone wielofazową angiografią tomografii komputerowej. Takie postępowanie ułatwia lokalizację źródła krwawienia w czasie klasycznej angiografii. Badaniem z wyboru w przypadku pozostałych chorych z podejrzeniem krwawienia z jelita cienkiego jest badanie kapsułką endoskopową (VCE).<sup>69</sup> Po potwierdzeniu źródła krwawienia w badaniu VCE należy wykonać enteroskopię wraz z terapią endoskopową. U chorych, u których nie stwierdzono źródła krwawienia w badaniu kapsułką endoskopową, należy wykonać enterografię tomografii komputerowej. Badanie to stanowi alternatywę dla VCE, również u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit, po przebytej radioterapii lub zabiegach operacyjnych jelita cienkiego oraz u chorych z podejrzeniem zwężeń w obrębie jelita cienkiego.

#### Krwawienia wewnętrzbrzuszne

U chorych z podejrzeniem krwawienia wewnętrzbrzusznego badaniem z wyboru jest dynamiczna tomografia komputerowa jamy brzusznej. U części chorych wykonanie tomografii komputerowej nie jest możliwe ze względu na ich ciężki lub szybko pogarszający się stan. Alternatywą jest wtedy przyłóżkowe badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej.<sup>70</sup>

## **Chirurg**

### **Miejscowy krwiak**

Duże (>10 cm) krwiaki po nakłuciu tętnicy udowej zdarzają się z częstością około 2%. Leczenie jest zwykle zachowawcze. Ważne są systematyczna kontrola miejscowa, monitorowanie stanu hemodynamicznego oraz okresowa ocena stężenia hemoglobiny i hematokrytu z ewentualnym rozważaniem wskazań do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

### **Krwiak zaotrzewnowy**

Przebiega skąpoobjawowo i nazywany jest „cichym mordercą”. Jego wystąpienie wiąże się z wysoką śmiertelnością wewnątrzszpitalną. W przeważającej liczbie przypadków leczenie jest zachowawcze z utrzymaniem wysokiego stopnia uwagi. Postępowanie zabiegowe polega na implantacji stentgraftu, leczeniu chirurgicznym i wskazane jest w przypadku utrzymującej się niestabilności hemodynamicznej, spadku hematokrytu pomimo wcześniejszego przetoczenia preparatów krwiozastępczych lub objawów ucisku nerwu udowego.

### **Tętniak rzekomy tętnicy udowej**

Stosuje się zabiegi prowadzące do zamknięcia wrót tętniaka. Do najczęściej stosowanych należą: ucisk manualny, przedłużony opatrunek uciskowy, celowany ucisk szyi tętniaka głowicą USG, obliteracja tętniaka przezskórnym podaniem trombiną do jamy tętniaka. Ta ostatnia metoda, wykonywana pod kontrolą USG, skutkuje natychmiastowym efektem wykrzepiania. Dlatego trombinę nie należy podawać w przypadku obecności szerokiej i krótkiej szyi tętniaka oraz przy niewielkiej jamie tętniaka, ponieważ grozi to powikłaniami zatorowymi!

Rzadko stosowane metody to: podanie roztworu soli fizjologicznej, kolagenu, leczenie endowaskularne (implantacja stentgraftu/„sprężynki” naczyniowej – *coile*).

Tylko nieliczne przypadki tętniaka rzekomego muszą być leczone chirurgicznie.

### **Przetoka tętniczo-żylna**

Leczenie większości przypadków niewielkich przetok jest zachowawcze. Ze względu na tendencję przetok do powiększania się obowiązuje co najmniej 6-miesięczna obserwacja ultrasonograficzna. Około 40% bezobjawowych przetok ulega samoistnemu zamknięciu w ciągu roku.

Należy pamiętać, że co do zasady przetoka nie powinna być długo utrzymywana, ponieważ może prowadzić do uszkodzeń zastawek żylnych, a w konsekwencji do niewydolności żylnych, z bolesnym obrzękiem kończyny. W rzadkich przypadkach przetoki mogą powodować zaburzenia hemodynamiczne, prowadząc do zastoinowej niewydolności serca.

Sposoby zamknięcia przetoki tętniczo-żylnych: przedłużony ucisk, ucisk pod kontrolą ultraso-

nograficzną, leczenie chirurgiczne, przezskórna implantacja stentgraftu.

## **Ginekolog**

Nieprawidłowe krwawienia maciczne występują u 8–27% kobiet w wieku rozrodczym oraz u około 10% kobiet po menopauzie. U kobiet miesiączkujących przyczyny krwawienia z dróg rodnych klasyfikowane są według International Federation of Obstetricians and Gynecologists (FIGO) jako zależne lub niezależne od nieprawidłowości anatomicznych, zgodnie z akronimem PALM-COEIN (*Polyp, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy and hyperplasia – Coagulopathy, Ovulatory dysfunction, Endometrial, Iatrogenic, Not otherwise classified* – polip, adenomioza, mięśniak, zmienna złośliwa i hiperplazja – zaburzenia krzepnięcia, zaburzenia owulacji, zmiany endometrium, jatrogenne, niesklasyfikowane).

Po menopauzie najczęstszą przyczyną krwawienia z dróg rodnych są polipy endometrialne, rak, hiperplazja i atrofia endometrium. Prawdopodobieństwo występowania raka endometrium u kobiet z krwawieniem pomenopauzalnym wynosi około 10%.<sup>71</sup>

U kobiet miesiączkujących przyjmujących leki przeciwkrzepliwe i/lub przeciwplatekcyjne po owulacji możliwe jest wystąpienie krwawienia do jamy brzusznej z ciała żółtego i/lub powstanie torbieli krwotocznej ciała żółtego. Objawia się to podrażnieniem otrzewnej, hipowolemią, anemizacją, w badaniu USG obecnością wolnego płynu w jamie brzusznej i/lub guza jajnika, jednak bez krwawienia z dróg rodnych.<sup>72</sup>

### **Diagnostyka**

U kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest oznaczenie poziomu podjednostki  $\beta$  ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej ( $\beta$ -hCG) w osoczu lub w moczu w celu wykluczenia ciąży. Poniższe zalecenia dotyczą postępowania u nieciążarnych.

Diagnostyka krwawienia z dróg rodnych obejmuje badanie palpacyjne jamy brzusznej w celu stwierdzenia, czy nie ma objawów ostrego podrażnienia otrzewnej, a następnie badanie ginekologiczne we wziernikach i badanie dwuręczne. Zalecane jest także badanie USG narządu płciowego przezpochwowo, a w przypadku braku takiej możliwości – przezbrzusnie.

Badanie ma na celu identyfikację źródła krwawienia (srom/pochwa/szyjka macicy/jama macicy/przydatki). W przypadku braku aktywnego bądź przebytego niedawno krwawienia z przyczyn ginekologicznych należy zwrócić uwagę na możliwe inne źródło krwawienia, takie jak dolny odcinek przewodu pokarmowego czy drogi moczowe.

### **Krwawienie z jamy macicy**

Postępowaniem pierwszego wyboru jest leczenie farmakologiczne. Dopuszczane jest stosowanie mizoprostolu (analog prostaglandyny E1) 0,2 mg

doodbytniczo 3 × dziennie w celu obkurczenia macicy i zmniejszenia macicznego przepływu krwi. Przeciwwskazania do tej terapii obejmują między innymi astmę oskrzelową i jaskrę.<sup>73</sup>

Brakuje danych z literatury przedmiotu na temat bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego oraz pochodnych estrogenów i progesteronu u pacjentek leczonych nowymi lekami przeciwkrzepliwymi i przeciwplatekowymi. Ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowych mogą być one stosowane jedynie w wyjątkowych sytuacjach, przy braku możliwości innego postępowania.

Leczenie zabiegowe obejmuje tamponadę wewnątrzmaciczną za pomocą cewnika Foleya 26F wypełnionego 30 ml roztworu soli fizjologicznej. Jako postępowanie drugiego wyboru, szczególnie u pacjentek ze stwierdzoną w badaniu ultrasonograficznym grubą błoną śluzową macicy, zalecane jest wyłżeczowanie jamy macicy.<sup>71</sup>

Opisywane są także przypadki wykonywania ablacji endometrium oraz embolizacji tętnic macicznych. Są to bardzo skuteczne metody zahamowania krwawienia macicznego. Ablacja endometrium wymaga jednak dostępności odpowiedniego sprzętu, a embolizacja dostępności działu radiologii interwencyjnej.<sup>74</sup>

W przypadku krwawienia z zaawansowanych zmian nowotworowych macicy najskuteczniejszym i często jedynym możliwym postępowaniem jest embolizacja tętnic macicznych.

Utrzymywanie się krwawienia z macicy po wyczerpaniu innych metod leczenia łącznie z redukcją leczenia przeciwplatekowego i przeciwkrzepliwego wymaga wykonania zabiegu histerektomii, jeśli stan hemodynamiczny oraz zaburzenia w układzie krzepnięcia chorej umożliwiają takie postępowanie.

#### **Krwawienie ze zmian w pochwie lub z części pochwowej szyjki macicy**

Jeśli zmiany nie wynikają z urazu i nie kwalifikują się do bezpośredniego zaopatrzenia chirurgicznego, zalecane jest zabezpieczenie krwawiących miejsc opatrunkami hemostatycznymi, na przykład żelatynowymi, z oksydowanej celulozy lub włókien kolagenowych, a następnie wykonanie tamponady pochwy za pomocą gazy na okres 24 godzin.

#### **Postępowanie po ustabilizowaniu stanu kardjologicznego**

Wystąpienie nieprawidłowego krwawienia z dróg rodnych wymaga późniejszej pełnej diagnostyki ginekologicznej w celu wykluczenia procesu nowotworowego.

Długoterminowe zapobieganie nieprawidłowym krwawieniom z macicy u kobiet leczonych lekami przeciwkrzepliwymi i przeciwplatekowymi: u kobiet miesiączkujących jako postępowanie 1. rzutu zalecane jest zastosowanie wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego lewonorgestrel, a u kobiet miesiączkujących, które nie planują rozrodu, zalecana jest ablacja endometrium. W przypadku stwierdzenia zmian wewnątrzmacicznych należy przeprowadzić ich endoskopową elektroresekcję.

strel, a u kobiet miesiączkujących, które nie planują rozrodu, zalecana jest ablacja endometrium. W przypadku stwierdzenia zmian wewnątrzmacicznych należy przeprowadzić ich endoskopową elektroresekcję.

#### **Neurolog**

Krwawienia wewnątrzczaszkowe, w tym krwotoki śródmózgowe, krwiaki przymózgowe i krwawienia podpajęczne, cechują się wysoką śmiertelnością. Szacuje się, że 30-dniowa śmiertelność wynosi około 25–52%, a połowa z tych zgonów występuje w ciągu pierwszych 2 dni. Krwawienia wewnątrzczaszkowe mogą występować u chorych z malformacjami naczyniowymi, w przebiegu nadciśnienia tętniczego, choroby małych naczyń, infekcyjnego zapalenia wsierdza, zakrzepicy żyłnej (zwłaszcza gdy dotyczy ona naczyń korowych), mózkowej angiopatii amyloidowej, po urazach lub jako powikłanie leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwplatekowego, a także u osób palących papierosy lub nadużywających alkoholu. Ryzyko krwawienia w przebiegu malformacji naczyniowych jest zróżnicowane. Dla malformacji tętniczo-żylnych (AVM) wynosi około 2–4% na rok, w naczyniakach jamistych zaś (które występują u ok. 0,5% populacji) 6–9% na rok. Pęknięcie tętniaka powoduje nie tylko krwawienie podpajęczynówkowe, ale w 25–33% przypadków także krwotoki śródmózgowe, będąc przyczyną 15% ogółu krwotoków śródczaszkowych u osób młodych.

#### **Objawy**

Rozpoznanie krwawienia wewnątrzczaszkowego opiera się przede wszystkim na ocenie stanu przedmiotowego chorego z uwzględnieniem objawów oponowych, cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, a także objawów ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego. Niezbędne jest wykonanie badania neuroobrazowego (TK lub MRI głowy). W przypadku krwawienia obejmującego przestrzenie podpajęczynówkowe, krwawienia podtwardówkowego lub powodującego wzmożone ciśnienie śródczaszkowe początkowe objawy mogą być niespecyficzne: ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia ostrości widzenia (z powodu obrzęku tarczy nerwu wzrokowego), utrata przytomności, napady padaczkowe czy objawy oponowe. Objawy ubytkowe, charakterystyczne dla krwawień śródmózgowych, zależą od rozległości i lokalizacji krwawienia. Często występują objawy uszkodzenia nerwów czaszkowych – między innymi nerwu twarzowego z asymetrią ust, nerwu okoruchowego z rozszerzeniem i brakiem reaktywności źrenicy, zaburzenia ruchomości gałek ocznych w wyniku uszkodzenia innych nerwów czaszkowych (np. związanego ze wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym lub z uszkodzeniem pnia mózgu), a także zaburzenia mowy, niedowład połowiczny, niezdolność i oczopląs poziomy.

my w przypadku uszkodzenia mózdzku. Obserwuje się także objawy z podrażnienia, na przykład napady padaczkowe. W przebiegu krwawienia wewnątrzczaszkowego może dojść do nagłego pogorszenia stanu neurologicznego pacjenta, które związane jest z powiększaniem się ogniska krwotocznego, obrzękiem mózgu czy wodogłowiem, co powoduje wzrost ciśnienia śródczaszkowego.

#### Diagnostyka

U chorego z krwawieniem wewnątrzczaszkowym wskazane jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych, w tym układu krzepnięcia, przeprowadzanych standardowo w OITK. Ponadto przy klinicznym podejrzeniu krwawienia wewnątrzczaszkowego konieczne jest pilne wykonanie diagnostycznych badań obrazowych. Podstawowym, bardzo czułym i specyficznym badaniem wykrywającym krwawienie wewnątrzczaszkowe jest tomografia komputerowa głowy bez podania kontrastu. Badanie tomograficzne pozwala zlokalizować miejsce krwawienia, określić jego wielkość z oceną objętości ogniska krwotocznego, wykazać efekt masy, obecność krwi w układzie komorowym oraz cechy przemieszczenia wewnątrzczaszkowego. Badanie rezonansu magnetycznego głowy przede wszystkim ze względu na czas jego trwania oraz możliwość pogorszenia się stanu chorego w pierwszych godzinach od krwotoku jest częściej wykorzystywane w dalszej, bardziej szczegółowej diagnostyce – między innymi w krwawieniach w przebiegu mózgowej angiopatii amyloidowej, w naczyniakach jamistych czy w krwawieniu do guzów nowotworowych.

#### Postępowanie zachowawcze

Po stwierdzeniu krwawienia wewnątrzczaszkowego należy zaprzestać podawania leków antykoagulacyjnych i antyagregacyjnych. U chorych stosujących leki przeciwkrzepliwe i heparynę niefrakcjonowaną należy odwrócić ich działanie. Podwyższone ciśnienie tętnicze stwierdza się w ostrej fazie krwawienia śródczaszkowego, zarówno u osób z chorobą nadciśnieniową, jak i bez nadciśnienia. U chorych z wcześniejszym wywiadem wskazującym na obecność nadciśnienia tętniczego należy obniżyć ciśnienie tętnicze przy ciśnieniu skurczowym  $>180$  mm Hg, a rozkurczowym  $>105$  mm Hg, i dążyć do uzyskania średniego ciśnienia 125 mm Hg. U chorych bez takiego wywiadu leczenie podejmuje się w sytuacjach, gdy ciśnienie skurczowe przekracza 160 mm Hg, a rozkurczowe 95 mm Hg, i w tych sytuacjach należy dążyć do utrzymania średniego ciśnienia tętniczego 110 mm Hg. W ciągu pierwszej doby od wystąpienia krwotoku nie należy obniżać ciśnienia tętniczego o  $>20\%$  wartości wyjściowej.

Hiperglikemia w udarze krwotocznym wiąże się z gorszym rokowaniem i powinna być kon-

trolowana za pomocą insulinoterapii wdrażanej przy poziomie glikemii  $>185$  mg/dl w celu uzyskania poziomów pomiędzy 140 a 180 mg/dl. Należy unikać hipoglikemii. Wzmożone ciśnienie śródczaszkowe wynikające z krwawienia śródczaszkowego można zmniejszyć przez wyższe ułożenie głowy pacjenta, hiperwentylację, stosowanie soli hipertonicznej lub mannitolu. Efekt hiperwentylacji, prowadzący do obniżenia stężenia parcjalnego dwutlenku węgla, a przez to do zwężenia naczyń wewnątrzczaszkowych, jest przejściowy i utrzymuje się przez kilka godzin. Na podstawie badań nad urazowymi krwotokami śródczaszkowymi można stwierdzić, że hipertoniczna sól jest efektywniejsza niż mannitol.

Krwawienia podpajęczne i przymózgowe wymagają pilnej oceny neurochirurgicznej. Zachowawcze leczenie ostrych krwawiaków podtwardówkowych może być zarezerwowane dla chorych w stanie stabilnym, z małymi krwiami, których grubość nie przekracza 10 mm, a nawet dla chorych pozostających w śpiączce, jeśli nie występują kliniczne czy radiologiczne objawy wgłobienia mózgu lub wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. Takich chorych należy uważnie obserwować oraz wykonać kontrolne badanie TK głowy po około 6–8 godzinach od pierwszej oceny, a w przypadku progresji krwawienia lub obrzęku konieczna jest ponowna konsultacja neurochirurgiczna. Należy przy tym pamiętać, że pogorszenie funkcji poznawczych oraz stanu świadomości może wystąpić u tych chorych nawet kilka tygodni po urazie. Leczenie zachowawcze ma na celu zmniejszenie ciśnienia śródczaszkowego. Nie zaleca się podawania sterydów, ponieważ ich stosowanie zwiększa śmiertelność. Przywracanie homeostazy u pacjentów leczonych antykoagulacyjnie należy uzależnić od stosunku korzyści do ryzyka między ryzykiem zakrzepu a ryzykiem progresji krwawienia. W przypadku krwawienia podpajęczynówkowego, w którym nie wykazano źródła krwawienia kwalifikującego się do zaopatrzenia neurochirurgicznego, leczenie zachowawcze opiera się na zasadzie 3H: hipertensja, hiperwoleミア i hemodylucja, w celu zapobiegania wtórnemu niedokrwieniu mózgu w wyniku skurczu naczyniowego. Spośród antagonistów kanału wapniowego tylko nimodypina stosowana w dawce 60 mg co 4 godziny przez 3 tygodnie istotnie zmniejsza ryzyko zgonu i niepełnosprawności.

Krwawieniom wewnątrzczaszkowym często towarzyszą napady padaczkowe; w przypadku krwotoków śródczaszkowych dotyczą one około 16% pacjentów. Część napadów przebiega bez objawów klinicznych. Rozpoznanie wynika z patologicznego zapisu EEG przy zaburzonej świadomości. Zarówno jawne, jak i nieme klinicznie napady padaczkowe powinny być leczone. Nie ma natomiast wskazań do profilaktycznego stosowania leków przeciwpadaczkowych w przypadku wszystkich krwotoków wewnątrzczaszkowych.

### Postępowanie operacyjne

Decyzja o konieczności podjęcia leczenia operacyjnego jest podejmowana przez specjalistę neurochirurga po wcześniejszej konsultacji neurologa i poprzedzona akceptacją lekarza kardiologa. W krwotokach śródczaszkowych leczenie operacyjne może być rozważane w następujących przypadkach:

- u chorych z krwotokiem do mózdzku o średnicy większej niż 3 cm, z pogorszeniem stanu neurologicznego, z objawami ucisku pnia mózgu i/lub wodogłowiem wewnętrznym w wyniku zamknięcia dróg odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego – wskazania do pilnej interwencji operacyjnej
- w przypadku krwawień nadnamiotowych wskazania do leczenia operacyjnego nie są jednoznaczne (nie ma ściśle określonych wskazań do tego rodzaju leczenia), decyzja powinna być zindywidualizowana i oparta na analizie prognostycznej; ograniczone dane wskazują na zmniejszenie śmiertelności po leczeniu operacyjnym u chorych w stanie zagrożenia życia, w śpiączce, z dużym ogniskiem krwotocznym oraz przesunięciem struktur śródczaszkowych, z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, opornym na leczenie farmakologiczne
- w przypadku ostrych krwawiaków nadtwardówkowych i podtwardówkowych należy rozważyć leczenie operacyjne w zależności od objętości lub grubości krwiaka oraz stanu klinicznego chorego; w ocenie stanu klinicznego duże znaczenie ma stwierdzenie anizokorii – świadczącej o uszkodzeniu nerwu okoruchowego i towarzyszącej przemieszczeniom wewnątrzczaszkowym.

W przypadku wskazań do leczenia operacyjnego ważna jest wcześniejsza ocena parametrów krzepnięcia oraz ich normalizacja.

W przypadku leczenia operacyjnego tętniaków i innych malformacji naczyniowych, które są stosunkowo rzadkimi przyczynami krwawień wewnątrzczaszkowych, w warunkach OITK konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki zgodnie z zaleceniami konsultującego neurologa oraz neurochirurga.<sup>75</sup>

### Parametry złego rokowania

Czynniki niezależnie wpływające niekorzystnie na 30-dniową śmiertelność chorych z krwawieniami śródmózgowymi to: niski wynik w skali GCS (Glasgow Coma Scale), wiek >80 lat, krwawienie podnamiotowe, czyli do pnia mózgu lub mózdzku, objętość krwiaka oraz obecność krwi wewnątrz układu komorowego.

### Urolog

Krwimocz makroskopowy występuje u około 2% chorych otrzymujących leki przeciwkrzepliwne, czyli znacznie częściej niż w populacji osób nieotrzymujących takiego leczenia (0,5–0,7%).

Wystąpienie krwiomoczu wiąże się z koniecznością interwencji lekarskiej w postaci konsultacji w trybie ostrego dyżuru, hospitalizacji oraz zabiegów urologicznych.<sup>76</sup> Wykazano, że do wystąpienia krwiomoczu znacznie bardziej predysponują leki przeciwkrzepliwne niż leki przeciwplatekcyjne. Warfaryna wiąże się z największym ryzykiem „indukowania” krwiomoczu makroskopowego, natomiast stosowanie dabigatranu znacznie częściej związane jest z wystąpieniem masywnego krwiomoczu, w porównaniu z terapią klopidogrelem czy aspiryną.<sup>77</sup> Należy pamiętać, że u blisko połowy chorych z krwiomoczem w trakcie terapii przeciwkrzepliwnej stwierdza się patologię w zakresie dróg moczowych. U połowy z tej grupy, czyli u około 19–25% chorych z krwiomoczem, rozpoznaje się nowotwór w obrębie układu moczowego.<sup>77,78</sup> Najczęstszym nowotworem wykrywanym u chorych z krwiomoczem ujawniającym się podczas leczenia OAT jest rak pęcherza moczowego.<sup>79</sup>

Jak wynika z wieloletniej praktyki konsultanta urologa w Instytucie Kardiologii w Warszawie, blisko połowa spośród wszystkich konsultacji urologicznych dotyczy właśnie krwiomoczu.

### Rozpoznawanie krwiomoczu

U chorego z cewnikiem moczowym krwiomocz rozpoznaje się na podstawie oglądu. Kolor moczu w worku sugeruje obecność krwi oraz pozwala na ocenę nasilenia krwiomoczu – p. **TABELA 12**.

U osób bez cewnika obecność krwiomoczu zazwyczaj zgłasza chory. W takiej sytuacji należy polecić oddanie próbki moczu w celu przeprowadzenia uroskopii (badanie próbki na podstawie oglądu). Ocena wydalanego moczu jest analogiczna (**TAB. 12**).

### Postępowanie doraźne

W zależności od stopnia nasilenia krwiomoczu zaleca się założenie cewnika do pęcherza moczowego w celu zapewnienia drożności dróg moczowych i stałego monitorowania obecności i nasilenia krwiomoczu. W sytuacji nasilonego krwiomoczu należy zastosować tzw. cewnik płuczający (trójdrożny), który pozwala na stałe płukanie pęcherza moczowego roztworem soli fizjologicznej (infuzja dopęcherzowa z regulowaną prędkością śr. 1 kropla/sek.). Zaleca się podanie diuretyku *i.v.* i zwiększenie ilości przyjmowanych płynów (jeśli to możliwe) oraz stały monitoring stanu ogólnego i podstawowych badań laboratoryjnych, głównie morfologii krwi.

Z klinicznego punktu widzenia należy oddzielić zagadnienie krwiomoczu wymagającego diagnostyki urologicznej od krwotoku z dróg moczowych wymagającego pilnej interwencji z powodu bezpośredniego zagrożenia zdrowia i życia.

### Diagnostyka obrazowa

Po doraźnym postępowaniu należy zaplanować i przeprowadzić diagnostykę krwiomoczu,

**TABELA 12. Określanie stopnia nasilenia krwimoczu wzrokiem i działania doraźne wobec rozpoznania krwimoczu**

Kolor moczu	Nasilenie krwawienia	Interwencja	Uwagi/tryb działania
mocz żółty	brak	brak	brak
mocz hematynowy („herbaciasty”)	niewielkie	obserwacja	kontrola morfologii
mocz różowy	niewielkie	obserwacja	kontrola morfologii
mocz ciemnoczerwony	istotne	płukanie	przyspieszony
mocz żywoczerwony	groźne	płukanie/interwencja	tryb pilny
mocz czerwony ze skrzepami	potencjalnie bardzo groźne	płukanie/interwencja	tryb natychmiastowy
świeża („żywa”) krew w cewniku	bardzo groźne	interwencja	tryb natychmiastowy

na którą składa się badanie fizykalne (m.in. badanie *per rectum*), USG jamy brzusznej (w tym ocena pęcherza moczowego w stanie wypełnienia) oraz CT jamy brzusznej i miednicy mniejszej z kontrastem (koniecznie z fazą urograficzną – nie zawsze wykonywaną rutynowo na zlecenie oddziałów i klinik kardiologii). W toku diagnostyki zmierzamy do wyłączenia najczęstszych patologii ze strony dróg moczowych wywołujących krwimocz, takich jak zakażenie dróg moczowych, nowotwór pęcherza moczowego, nowotwór urothelialny górnych dróg moczowych, rak nerki, rak stercza, przerost łagodny stercza, kamica moczowa, przetoka tętniczo-żylna i inne.

Anemizacja wymuszająca przetaczanie krwi lub/i stanowiąca bezpośrednie zagrożenie życia stanowi bezwzględne wskazanie do interwencji urologicznej. Według EAU Guidelines 2018 przed podjęciem interwencji urologicznej należy oszacować ryzyko krwawienia związane z konkretnym zabiegiem operacyjnym:

- 1) zabiegi bez ryzyka krwawienia: opatrunki uciskowe, embolizacja, radioterapia i in.
- 2) zabieg niskiego ryzyka: cystoskopia zarówno cystoskopem sztywnym, jak i giętkim (UCS), uretroskopia, cewnikowanie moczowodu, usunięcie cewnika z moczowodu, ureteroskopia, ureterorenoskopia (URS)
- 3) zabieg wysokiego ryzyka: nefrostomia przezskórna (PNS), cystostomia przezskórna, zabiegi otwarte, zabiegi laparoskopowe, litotrypsja pozaustrojowa, nefrolitotrypsja przezskórna (PCNL).

Takie podejście ma pomóc urologowi w wyborze sposobu postępowania w sytuacjach trudnych przez odrzucenie, jeśli jest taka możliwość, metod o wysokim ryzyku krwawienia na rzecz interwencji o mniejszym ryzyku. Konsultant krajowy w dziedzinie urologii stoi na stanowisku, że urolog ma obowiązek aktywnego podejmowania działań zmierzających do chirurgicznego powstrzymania krwotoku zagrażającego życiu, nawet w sytuacjach, gdy z przyczyn jatrogennych krzepnięcie krwi jest w sposób istotny upośledzone.

Interwencja urologiczna polega zazwyczaj na endoskopowej inspekcji pęcherza moczowego w warunkach znieczulenia lokalnego lub ogólnego z koagulacją/fulguracją miejsc krwawiących w obrębie pęcherza, cewki sterczowej z użyciem prądu diatermicznego. W razie krwawienia z nerki rozwiązaniem doraźnym jest embolizacja tętnicy nerkowej. W sytuacjach skrajnych należy podejmować leczenie chirurgiczne z zachowaniem szczególnej hemostazy lokalnej (nefrektomia i hemostaza lokalna np. tamponadą chirurgiczną łoży). Takie postępowanie może jednak przynieść poprawę i uratować chorego.

### Podsumowanie

Krwawienia u pacjentów hospitalizowanych w OITK są powikłaniem względnie częstym i pogarszającym rokowanie. W dobie nowych silnych leków przeciwplatek i przeciwkrzepliwych leczenie coraz starszych pacjentów z różnymi schorzeniami współwystępującymi jest wyzwaniem dla lekarzy kardiologów i innych specjalistów. Przedstawione zalecenia stanowią próbę omówienia tego rozległego i interdyscyplinarnego problemu wraz z uporządkowaniem i podaniem praktycznych najważniejszych zaleceń postępowania. Autorzy zdają sobie sprawę z ograniczeń pracy, w tym z braku szczegółowego odniesienia się do wszystkich zagadnień – wymagałoby ono jednak publikacji książkowej. W związku ze stałym postępem kardiologii i innych specjalności leczących pacjentów z krwawieniami autorzy planują w przyszłości publikację poprawionych i uzupełnionych wersji niniejszych zaleceń.

### INFORMACJE O ARTYKULE

**KONFLIKT INTERESÓW:** M. Gierlotka – Astra Zeneca, Balton, Bayer, Balton, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bracco Acist, Servier; AT – Astra Zeneca, Bayer, Krka, Orion Pharma, Servier; RZ – Bayer, Novartis; MB – Bayer, Sanofi; KJF – Adamed, Bayer, Boehringer Ingelheim, MSD, Pfizer; AM – Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer; FMS – Adamed, Bayer, Boehringer Ingelheim, MSD, Pfizer; BW-K – Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer; WB – AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer,



Bayer, BMS, Gedeon Richter; BM – Baxter, Shire, NovoNordisk, Roche; WM – Abott, Adamed, Astra Zeneca, Bayer, Medtronic; AT-K – Boehringer Ingelheim, Bayer, Sevier, Novartis, Krka; JS – Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Sanofi; pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Powyższy tekst jest tłumaczeniem artykułu: Wiktor Kuliczowski, Marek Gierlotka, Agnieszka Tycińska et al. Management of bleeding in patients hospitalized in the cardiac intensive care unit. Expert opinion of the Association of Intensive Cardiac Care and Section of Cardiovascular Pharmacotherapy of the Polish Cardiac Society in cooperation with specialists in other fields of medicine. *Kardiologia Pol.* 2019; 77: 1206–1229; doi:10.33963/KP.15097

## PIŚMIENNICTWO

1 Desai NR, Kennedy KF, Cohen DJ i wsp. Contemporary risk model for in-hospital major bleeding for patients with acute myocardial infarction: the acute coronary treatment and intervention outcomes network (ACTION) registry®-Get With The Guidelines (GWTG)®. *Am Heart J.* 2017; 194: 16–24.

2 Rao SV, McCoy LA, Spertus JA i wsp. An updated bleeding model to predict the risk of post-procedure bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a report using an expanded bleeding definition from the national cardiovascular data registry CathPCI registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013; 6: 897–904.

3 Danchin N, Lettino M, Zeymer U i wsp.; PIRAEUS group. Use, patient selection and outcomes of P2Y12 receptor inhibitor treatment in patients with STEMI based on contemporary European registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016; 2: 152–167.

4 Sadjadieh G, Engström T, Høfsten DE i wsp. Bleeding events after ST-segment elevation myocardial infarction in patients randomized to an all-corneal clinical trial compared with unselected patients. *Am J Cardiol.* 2018; 122: 1287–1296.

5 Thiele H, Akin I, Sandri M i wsp.; CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2419–2432.

6 Giustino G, Mehran R, Dangas GD i wsp. Characterization of the average daily ischemic and bleeding risk after primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 1846–1857.

7 Zeymer U, Widimsky P, Danchin N i wsp.; PIRAEUS group. P2Y12 receptor inhibitors in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome in the real world: use, patient selection, and outcomes from contemporary European registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016; 2: 229–243.

8 Fox CS, Muntner P, Chen AY i wsp. Short-term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: a report from the national cardiovascular data registry. *Circulation.* 2012; 125: 497–504.

9 Shroff GR, Frederick PD, Herzog CA. Renal failure and acute myocardial infarction: clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction. *Am Heart J.* 2012; 163: 399–406.

10 Lettino M, Andell P, Zeymer U i wsp.; PIRAEUS group. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017; 3: 198–213.

11 Mehran R, Pocock S, Nikolov E i wsp. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events), ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), and HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011; 4: 654–664.

12 Valgimigli M, Costa F, Likhnygina Y i wsp. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J.* 2017; 38: 804–810.

13 Steg PG, Huber K, Andreotti F i wsp. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1854–1864.

14 Fox KA, Carruthers K, Steg PG i wsp. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The global registry of acute coronary events. *Eur Heart J.* 2010; 31: 667–675.

15 Wang J, Yu W, Jin Q i wsp. Risk factors for post-TAVI bleeding according to the VARC-2 bleeding definition and effect of the bleeding on short-term mortality: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2017; 33: 525–534.

16 De Luca L, Casella G, Lettino M i wsp. Clinical implications and management of bleeding events in patients with acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2009; 10: 677–686.

17 Mehran R, Rao SV, Bhatt DL i wsp. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011; 123: 2736–2747.

18 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R i wsp. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010; 138: 1093–1100.

19 O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE i wsp. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015; 36: 3258–3264.

20 Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS i wsp.; GARFIELD-AF Investigators. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open.* 2017; 7: e017157.

21 Ducrocq G, Schulte PJ, Budaj A i wsp. Balancing the risk of spontaneous ischemic and major bleeding events in acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2017; 186: 91–99.

22 Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators; Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S i wsp. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1464–1476.

23 Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1011–1023.

24 Calkins H, Hindricks G, Cappato R i wsp. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLACE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017; 14: e275–e444.

25 Sticherling C, Marin F, Birnie D i wsp. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace.* 2015; 17: 1197–1214.

26 Steffel J, Verhamme P, Potpara TS i wsp.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39: 1330–1393.

27 Lee YC, Chuang JP, Hsieh PC i wsp. A higher incidence rate of acute coronary syndrome following radiation therapy in patients with breast cancer and a history of coronary artery diseases. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 152: 429–435.

28 Liang JJ, Sio TT, Slusser JP i wsp. Outcomes after percutaneous coronary intervention with stents in patients treated with thoracic external beam radiation for cancer. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014; 7: 1412–1420.

29 Giza DE, Bocciaandro F, Lopez-Mattei J i wsp. Ischemic heart disease: special considerations in cardio-oncology. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017; 19: 37.

30 Patell R, Gutierrez A, Rybicki L, Khorana AA. Identifying predictors for bleeding in hospitalized cancer patients: a cohort study. *Thromb Res.* 2017; 158: 38–43.

31 Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Ann Palliat Med.* 2018; 7: 265–273.

32 Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res.* 2013; 131 Suppl 1: S59–S62.

33 Patton J, Reeves T, Wallace J. Effectiveness of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with chemotherapy-induced anemia treated in clinical practice. *Oncologist.* 2004; 9: 451–458.

34 Gajewski P, Szczeklika A, red. Interna Szczeklika. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2017.

35 Hanna EB. *Practical Cardiovascular Medicine.* Wiley-Blackwell; 2017.

36 Jankowski M, Jaeschke R. Dożylne leczenie płynami. [mp.pl. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.IV.24.63](https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.IV.24.63) (dostęp: 5.12.2019).

37 Jankowski M. Dożylne leczenie płynami osób dorosłych w szpitalu. Podsumowanie wytycznych brytyjskich. *Med Prakt.* 2014; 10: 64–72.

38 Kass LE, Tien IY, Ushkov BS, Snyder HS. Prospective crossover study of the effect of phlebotomy and intravenous crystalloid on hematocrit. *Acad Emerg Med.* 1997; 4: 198–201.

39 Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P i wsp.; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol.* 2001; 113: 24–31.

40 Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med.* 2014; 127: 124–131.e3.

41 Franchini M, Marano G, Mengoli C i wsp. Red blood cell transfusion policy: a critical literature review. *Blood Transfus.* 2017; 15: 307–317.

42 Retter A, Wyncoll D, Pearce R i wsp. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol.* 2013; 160: 445–464.

43 Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S i wsp.; PROPPR Study Group. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 313: 471–482.

44 Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtra EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg.* 1995; 81: 360–365.

45 Korsak J, Łętowska M. *Transfuzjologia kliniczna.* Bielsko-Biała, Poland: α-medica press; 2009.

46 Ray CE Jr, Shenoy SS. Patients with thrombocytopenia: outcome of radiologic placement of central venous access devices. *Radiology.* 1997; 204: 97–99.

47 Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg AS. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Chest.* 1996; 110: 185–188.

48 Vilahur G, Choi BG, Zafar MU i wsp. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 82–90.

- 49 Di Minno G, Silver MJ, Murphy S. Monitoring the entry of new platelets into the circulation after ingestion of aspirin. *Blood*. 1983; 61: 1081–1085.
- 50 Hansson EC, Shams Hakimi C, Åström-Olsson K i wsp. Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth*. 2014; 112: 570–575.
- 51 Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA i wsp. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 100–106.
- 52 Ageno W, Crowther M, Steidl L i wsp. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2002; 88: 48–51.
- 53 Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, Pinto MD. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarin discontinuation. A prospective, randomized, open study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001; 12: 9–16.
- 54 Ageno W, Garcia D, Aguilar MI i wsp. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: Treatment. *Am J Hematol*. 2009; 84: 584–588.
- 55 Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A i wsp. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141: e445–e885.
- 56 Baglin T. The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2013; 11 suppl 1: 122–128.
- 57 Tripodi A. The laboratory and the new oral anticoagulants. *Clin Chem*. 2013; 59: 353–362.
- 58 Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A i wsp. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 3042–3067.
- 59 Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J i wsp. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017; 377: 431–441.
- 60 Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW i wsp.; ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1326–1335.
- 61 Pruszczyk P, Tomaszuk-Kazberuk A, Słowik A i wsp. Management of bleeding or urgent interventions in patients treated with direct oral anticoagulants: 2017 recommendations for Poland. *Pol Arch Intern Med*. 2017; 127: 343–351.
- 62 Kasprzak J, Dąbrowski R, Barylski M i wsp. Novel oral anticoagulants – practical aspects. Consensus from Cardiovascular Pharmacotherapy Section of the Polish Cardiac Society [in Polish]. *Folia Cardiol*. 2016; 11: 377–393.
- 63 Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA i wsp.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 213–260.
- 64 Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ i wsp.; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010; 152: 101–113.
- 65 Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 345–360.
- 66 Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ i wsp. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015; 47: a1–a46.
- 67 Strate LL, Gralnek IM. ACG clinical guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111: 459–474.
- 68 Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG clinical guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110: 1265–1287.
- 69 Pennazio M, Spada C, Eliakim R i wsp. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015; 47: 352–376.
- 70 Shokoohi H, Boniface KS, Pourmand A i wsp. Bedside ultrasound reduces diagnostic uncertainty and guides resuscitation in patients with undifferentiated hypotension. *Crit Care Med*. 2015; 43: 2562–2569.
- 71 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 557: management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. 2013; 121: 891–896.
- 72 Maas AH, Euler Mv, Bongers MY i wsp. Practice points in gynecardiology: abnormal uterine bleeding in premenopausal women taking oral anticoagulant or antiplatelet therapy. *Maturitas*. 2015; 82: 355–359.
- 73 Marret H, Simon E, Beucher G i wsp.; Collège national des gynécologues obstétriciens français. Overview and expert assessment of off-label use of misoprostol in obstetrics and gynaecology: review and report by the Collège national des gynécologues obstétriciens français. *Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol*. 2015; 187: 80–84.
- 74 Boonyawat K, O'Brien SH, Bates SM. How I treat heavy menstrual bleeding associated with anticoagulants. *Blood*. 2017; 130: 2603–2609.
- 75 Dastur CK, Yu W. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol*. 2017; 2: 21–29.
- 76 Wallis CJD, Juvet T, Lee Y i wsp. Association between use of antithrombotic medication and hematuria-related complications. *JAMA*. 2017; 318: 1260–1271.
- 77 Bhatt NR, Davis NF, Nolan WJ i wsp. Incidence of visible hematuria among antithrombotic agents: a systematic review of over 175,000 patients. *Urology*. 2018; 114: 27–32.
- 78 Antoniewicz AA, Zapala L, Poletajew S, Borówka A. Macroscopic hematuria – a leading urological problem in patients on anticoagulant therapy: is the common diagnostic standard still advisable? *ISRN Urol*. 2012; 2012: 710–734.
- 79 Yu HT, Kim TH, Uhm JS i wsp. Clinical significance of hematuria in atrial fibrillation with oral anticoagulation therapy. *Circ J*. 2017; 81: 158–164.