

Moderní bezkrevní klinické postupy osvědčené v praxi

Slipac J.

Canadian Medical, s. r. o., Brno

Lepší pochopení rizik spojených s alogenními krevními transfuzemi spolu s rostoucí populací pacientů hledajících chirurgickou péči bez použití krevní transfuze vedly k rozvoji komplexních klinických postupů, které mají za cíl omezit krevní ztráty, šetřit autologní krev, stimulovat krvetvorbu a zlepšit toleranci anémie. Pokroky v operační technice, používaných technologiích, perioperačním managementu a znalostech výrazně přispěly k tomu, že úspěšná léčba bez použití transfuze je reálnou možností, která ale vyžaduje soustředěné úsilí multidisciplinárního týmu zaměřené na pacienta. V tomto přehledu probereme osvědčené bezkrevní postupy pro perioperační management, akutní krevní ztrátu, úraz a peripartální krvácení. Zkušenosti získané z bezkrevní léčby navíc vydláždily cestu k rozvoji konceptu Patient Blood Management, který se stal standardem úspěšné léčby všech pacientů, tedy nejen těch, kterým krev podat nemůžeme.

Klíčová slova: bezkrevní klinické postupy, anémie, krvácení, Patient Blood Management.

Advanced bloodless clinical procedures proven in practice

A better understanding of risks associated with allogeneic blood transfusions along with a growing population of patients seeking surgical care without the use of blood transfusion has led to the development of complex clinical strategies, intending to minimize blood loss, conserve autologous blood, enhance hematopoiesis, and augment tolerance of anemia. Advances in surgical technique, current technology, knowledge, and perioperative management significantly contributed to the fact that successful treatment without transfusion is a realistic option but it does require a concerted patient-centered effort from the multidisciplinary team. In this review, we discuss effective bloodless strategies in the setting of perioperative management, acute blood loss, trauma, and postpartum hemorrhage. Additionally, the valuable experience gained from bloodless care has paved the way to develop the concept of Patient Blood Management as a standard care to benefit all patients, and not only those for whom blood is not an option.

Key words: bloodless clinical strategies, anemia, hemorrhage, Patient Blood Management.

Obecné principy bezkrevní léčby

Bezkrevní medicína je komplexním přístupem k léčbě, který zahrnuje různé léčebné strategie bez použití skladovaných krevních přípravků [1, 2]. Je založena na třech základních principech (Obr. 1):

- **stimulace krvetvorby** ke zvýšení hladiny hemoglobinu (železo, erytropoetin, kyselina listová, vitamin B₁₂);
- **omezení krevních ztrát** rychlým zastavením krvácení, optimalizací koagulace, posílením hemostázy a omezením zbytečných odběrů krve;
- **zlepšení tolerance anémie** poskytnutím důkladné podpůrné léčby k minimalizaci spotřeby a maximalizaci využití kyslíku.

Tyto strategie provádí **multidisciplinární tým** odborníků a při jejich uplatnění přežívají a uzdravují se bez podání alogenní krve i pacienti s extrémně nízkou hladinou hemoglobinu [3]. Všechny postupy šetřící pacientovu krev jsou v souladu s konceptem podporovaným Světovou zdravotnickou organizací, že „naše vlastní krev je stále to nejlepší, co můžeme mít ve svých žilách“ [4].

Bezkrevní medicína je založena na stejných principech jako program **Patient Blood Management (PBM)**, ale s tím rozdílem, že v programu PBM jsou transfuze stále vyhrazeny jako možnost, kterou lze v případě potřeby použít. Nejznámější skupinou pacientů, kteří si přejí bezkrevní léčbu, jsou svědkové Jehovovi, kteří odmítají krev na základě svého

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Josip Slipac, info@pbmeducation.eu

Článek přijat redakcí: 25. 7. 2023; Článek přijat k tisku: 20. 12. 2023

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(1):19-30

Obr. 1. Základní principy bezkrevní léčby

náboženského přesvědčení. Setkáváme se ale také s pacienty, kteří odmítají transfuze z obavy z rizik s nimi spojenými, s pacienty, u kterých je transfuze kontraindikována (např. při nedostupnosti kompatibilního transfuzního přípravku pro pacienty s klinicky signifikantními nepravdivými protilátkami proti erytrocytům, nejčastěji jako důsledek dřívější transfuze antigenně neshodných transfuzních přípravků) [14], a s pacienty, kteří bezkrevní léčbu preferují jen do určité míry (např. dokud není ohrožen jejich život). V případech závažné anémie nebo nadměrné krevní ztráty může dojít mezi lékaři a těmito pacienty ke střetu pevně zakořeněných postojů. Na jedné straně pacienti krev a její hlavní složky striktně odmítají, na druhé straně lékaři tradičně považují krev k záchraně života za nezbytnou. Tento konflikt může nakonec vést k ohrožení života pacienta nebo dokonce i k jeho ztrátě. Pacienti odmítající transfuzi nicméně usilovně vyhledávají všechny jiné moderní způsoby léčby, které s vděčností přijímají. Naše ochota jim pomoci s využitím všech dostupných možností léčby je projevem úcty k jejich životu. Péče o tyto pacienty pochopitelně vyžaduje rozdílný přístup, než je obecně přijatým standardem. Bohužel stále dochází k tomu, že se místo vynaložení úsilí k vyřešení této nelehké situace těmito pacientům léčba buď zcela odepře nebo jsou nuceni, aby přijali léčbu proti své vůli. Mnohem konstruktivnější je **spolupracovat s pacientem** a najít řešení, které povede k dobrým výsledkům a současně bude respektovat přání pacientů a jejich hodnoty [5].

Ne všichni pacienti, kteří odmítají krevní transfuzi, odmítají stejné krevní přípravky. Každý pacient se sám rozhoduje, které přípravky a postupy jsou pro něho přijatelné nebo nepřijatelné. **Transfuze krve a základních krevních složek jsou obvykle nepřijatelné**, použití frakcí získaných ze základních krevních složek a jiné postupy jsou často přijatelné, ale je nutné je s pacientem individuálně probrat (Schéma 1). S pacientem otevřeně promluvíme co nejdříve, abychom tomu mohli přizpůsobit léčebný plán (Schéma 2). Ve **zdravotnické dokumentaci** to bude jasně a **zřetelně uvedeno**.

Management závažné anémie

Jaká je kritická hladina hemoglobinu, při které se kompenzační mechanismy anémie vyčerpají, metabolismus se mění z aerobního na anaerobní a výrazně roste morbidita a mortalita? Stále to není zcela jasné. Existují zprávy o pacientech, kteří s malými nebo žádnými následky přežili tak nízkou koncentraci Hb, jako je 20 g/l, zatímco jiní s Hb 50–60 g/l nepřežili [6]. Zdá se pravděpodobné, že takzvaný kritický Hb se liší od pacienta k pacientovi v závislosti na jeho individuálních

Schéma 1. Přípravky a postupy přijatelné nebo nepřijatelné pro pacienta

obvykle nepřijatelné	individuální rozhodnutí	obvykle přijatelné
plná krev ■ předoperační autologní odběr krve a uskladnění pro pozdější reinfuzi erytrocyty leukocyty trombocyty plazma	■ intraoperační a pooperační rekuperační krve (cell saver) ■ akutní normovolemiická hemodiluce ■ mimotělní oběh ■ hemodialýza ■ epidurální krevní zátka frakce z erytrocytů ■ umělé přenašeče kyslíku na bázi hemoglobinu frakce z plazmy ■ albumin ■ imunoglobuliny ■ koagulační faktory (např. PCC, kryoprecipitát, fibrinogen, FXIII) ■ lokální hemostatika získaná z lidské nebo zvířecí plazmy (např. fibrinové a trombinové lepidlo)	■ bezkrevní roztoky k doplnění objemu (např. solné roztoky) ■ hematopoetické růstové faktory (např. erythropoetin) ■ železo ■ kyselina listová ■ vitamín B ₁₂ ■ antifibrinolytika (např. kyselina tranexamová) ■ desmopresin ■ rFVIIa ■ vitamín K ■ lokální hemostatika přírodní a syntetická (např. želatina, kolagen, celulóza)

Schéma 2. Rozhovor s pacientem

Každému pacientovi předem srozumitelně a jasně vysvětlíme:
1. o kterých konkrétních krevních přípravcích a derivátech se uvažuje, že budou potřebné, 2. jaká jsou jejich rizika, 3. jaké riziko přináší jejich odmítnutí, 4. a jaké alternativy jsou dostupné.

požadavcích na kyslík, na jeho adaptivní reakci na anémii a na jeho rezervní kapacitu na úrovni různých orgánů a buněk. Tato hodnota Hb se také může u stejného pacienta měnit v závislosti na objemu plazmy a dalších faktorech.

Pokud jde o pacienty, kteří nepřijímají krevní transfuzi, je velmi důležité porozumět jejich **individuální reakci na anémii**, a pro přežití těchto pacientů s život ohrožující anémií je využití znalostí fyziologie přenosu kyslíku nezbytné.

U zdravých jedinců v klidu je obsah kyslíku dopravený do tkání normálně nejméně čtyřikrát větší než obsah aktuálně v tělesných tkáních skutečně využitý. Jinými slovy, poměr dodávky kyslíku (DO_2) k jeho spotřebě (VO_2) je normálně udržován na poměru 4 : 1. Nicméně v určitých patofyziologických stavech, např. při těžké anémii, srdečním selhání nebo závažném ARDS, je tento poměr narušen. Když je poměr $DO_2 : VO_2$ menší než 2 : 1, VO_2 se může stát závislým na DO_2 a projeví se neschopností udržet v tkáních metabolismus závislý na kyslíku, což vede k anaerobnímu metabolismu [7]. DO_2 je produktem obsahu kyslíku v arteriální krvi a srdečního výdeje. Ke kompenzačním mechanismům při anemickém syndromu patří pokles periferní rezistence, zvýšení srdečního výdeje a snížení viskozity krve. Normálně je jen nepatrné množství kyslíku rozpuštěno v plazmě, obecně méně než 1 % celkového obsahu kyslíku v arteriální krvi, a většina kyslíku transportovaného do tkání je vázána na hemoglobin. Prakticky vyjádřeno, **určující hodnotou pro obsah kyslíku v krvi je koncentrace hemoglobinu**. Pokud by hemoglobin neexistoval vůbec a tělo bylo závislé na rozpuštěném kyslíku, dostačující srdeční výdej k udržení adekvátní DO_2 by musel být okolo 300 l/min, což je fyziologicky nemožné.

Publikovaná data naznačují, že **spotřeba kyslíku (VO_2) se stává závislou na dodávce (DO_2) při hladině Hb v rozmezí 45–40 g/l**, a to může být tedy hladina, při které se objevují známky klinického šoku [6], např. symptomy kriticky narušené dodávky kyslíku vedoucí nakonec k orgánové dysfunkci (Schéma 3). Potom je nezbytné **zajistit účinnou podpůrnou léčbu** k minimalizaci spotřeby a maximalizaci využití kyslíku (Schéma 4 a Tab. 1).

Schéma 3. Kritická hladina hemoglobinu

Normální hladina hemoglobinu
- u zdravých jedinců v klidu je obsah kyslíku dopravený do tkání (DO_2) normálně nejméně čtyřikrát větší než obsah aktuálně v tělesných tkáních skutečně využitý (VO_2) DO_2 je produktem obsahu kyslíku v arteriální krvi (~ koncentrace hemoglobinu) a rychlosti toku krve, který je představovaný srdečním výdejem (~ srdeční frekvence) - normálně méně než 1 % celkového obsahu kyslíku je rozpuštěno v plazmě - určující hodnotou pro obsah kyslíku v krvi je koncentrace hemoglobinu
Kritická hladina hemoglobinu
- spotřeba kyslíku (VO_2) se stává závislou na dodávce (DO_2) při hladině Hb 45–40 g/l - objevují se známky klinického šoku (anaerobní metabolismus, orgánová dysfunkce) - tělo kompenzačně zvyšuje srdeční výdej, a to převážně zvýšením srdeční frekvence a současně snížením systémové cévní rezistence - při zvýšení parciálního tlaku kyslíku (PaO_2) kyslík rozpuštěný v plazmě může představovat až 30 nebo více procent dodávky kyslíku - zajištění podpůrné léčby ke snížení spotřeby a zvýšení dodávky kyslíku

Schéma 4. Podpůrná léčba ke zvýšení tolerance anémie

Zvýšení dodávky kyslíku
optimalizace cirkulujícího objemu - uvážlivé doplnění objemu (krystaloidy, koloidy) - zvážit vliv roztoků na koagulaci a mikrocirkulaci (funkční kapilární denzita, viskozita krve, perfuze) - vyvarovat se přetížení objemu a nadměrnému zvýšení krevního tlaku (zvyšuje krvácení) zvýšení oxygenace - kyslíková terapie - zvážit umělou plicní ventilaci a hyperbarickou oxygenaci - optimalizace srdečního výdeje zvýšení erytropoézy - včasně podání látek stimulujících erytropoézu (erythropoetin) - doplnění železa (i. v. železo) - kyselina listová, vitamin B_{12}
Snížení spotřeby kyslíku
přísný klid na lůžku: vhodná analgezie, sedace a myorelaxace zachování normotermie - uvážlivé ochlazování při horečce (třesavka spotřeby O_2 zvýší) - zahřívání hypotermických pacientů (hypotermie zhoršuje koagulopatii) neselektivní betablokátory v nízkých dávkách - sníží projevy tachykardie - sníží metabolické požadavky bloádou konverze T_4–T_3 vyvarovat se opakovaných odběrů krve - denně kostní dřeň produkuje asi 50 ml krve, opakované extenzivní odběry mohou tuto hodnotu i přesáhnout - Point-of-care testování (POCT) - kapky nebo mililitry - jen odběry nezbytné pro určení léčby nebo její změnu

K doporučeným intervencím patří zajištění **dostatečného oběhového objemu**, aby se zachovala perfuze, protože většina orgánů selhává, pokud je anémie doprovázena hypovolemií. Podání **nízké dávky neselektivního betablokátoru** může pomoci snížit projev přílišné tachykardie, která má na srdeční výdej jen minimální účinek. Navíc tyto látky blokují konverzi T_4 – T_3 , čímž se metabolické požadavky tkání snižují [8]. Neselektivní betablokátory v této situaci ale musíme podávat opatrně, protože vyšší dávka může mít negativní dopad na srdeční výdej a povede k hypoxii koncových orgánů, např. mozku.

Léčíme stavy, které zvyšují spotřebu kyslíku. Horečka zvyšuje srdeční frekvenci, a tím spotřebu kyslíku, ale k ochlazování přistupujeme uvážlivě, protože sice může snížit spotřebu kyslíku, ale pokud vede ke třesavce, tak se nakonec spotřeba kyslíku zvýší, a ochlazování také může vést ke koagulopatii. **Umělá plicní ventilace** (řízená ventilace u pacientů na sedaci nebo podpůrná ventilace) je dalším postupem, který pomáhá snížit respirační námahu a s tím spojenou spotřebu kyslíku. Pokud není indikováno jinak, časné ukončení ventilace a extubace jsou doporučovány při Hb nad 45 g/l a dostatečné produkci retikulocytů [6].

Když kyslík vázaný na Hb v krvi výrazně poklesne, nabývá na významu kyslík rozpuštěný v plazmě, který může při **zvýšení parciálního tlaku kyslíku** (PO_2) nyní představovat až 30 nebo více procent dodávky kyslíku. Dbáme na to, aby cílový PO_2 byl natolik vysoký, že zajistí adekvátní množství kyslíku rozpuštěného v plazmě, a současně

nebyl vysoký příliš, aby neúměrně zvýšil riziko poškození [9]. Přijatelným limitem může být PO_2 okolo 250 Torr (33,3 kPa).

Hodnocení stavu vědomí je také velmi důležité, protože jakákoli doprovodná somnolence nebo oslabení porozumění znamenají, že spotřeba kyslíku se stává závislou na dodávce, a tento stav se musí rychle a efektivně zvrátit. Při krvácení by měly být hodnoceny klinické i laboratorní známky orgánové a tkáňové hypoperfuze.

Každá krevní ztráta vede ke ztrátě železa, a proto je **doplnění železa** pro obnovu množství hemoglobinu zcela nezbytné, a přidání **látek stimulujících erytropoézu** (ESA) kompenzační odpověď na anémii maximalizuje [10, 11].

Po celou dobu je zásadní **vyvarovat se opakovaných odběrů krve**. Mnohé z nich nakonec totiž nejsou pro určení léčby nebo její změnu nezbytné. S výhodou využijeme Point-of-care testování (POCT) u ventilovaných pacientů, které vyžaduje kapky nebo mililitry krve. Úplný krevní obraz s retikulocyty, frakcí nezralých retikulocytů a obsahem hemoglobinu v retikulocytech (vypočítaná hodnota) pomůže zhodnotit odpověď na léčbu železem a erythropoetinem (Tab. 2) [6]. Další laboratorní vyšetření by se mělo provádět, jen pokud je absolutně nezbytné pro stanovení nebo změnu léčby [12].

Lze očekávat, že na tuto léčbu bude dobře reagovat mnoho pacientů. Pokud však léčba není úspěšná, bylo by vhodné ke zvýšení dodávky kyslíku zvážit podání **umělých přenašečů kyslíku**, ale ty u nás nejsou dostupné. S jejich pomocí je možné překlenout dobu těžké anémie, dokud pacientova kostní dřeň neprodukuje dostatek červených krvinek [13].

Klinické postupy pro plánované operace

Většina perioperačních bezkrevních postupů je součástí programu Patient Blood Management (PBM), který se již úspěšně a běžně v mnoha zemích používá [7]. Pro úspěšnou léčbu je nezbytné být s tímto programem dobře seznámen a jednotlivé postupy a metody důsledně využívat. Základní principy jsou uvedeny na obrázku 2. Cílem je, aby se předešlo situaci, kdy by byla krevní transfuze indikována.

Předoperační příprava

Základem úspěšné operace je důkladná příprava. **Předoperační multidisciplinární diskuze** k naplánování postupů by se měli minimálně účastnit zkušený chirurg, zkušený anesteziolog a zkušený hematolog. S výhodou využijeme také konzultaci s praktickým lékařem pacienta nebo internistou, kteří nám můžou poskytnout cenné informace o pacientovi, a zapojíme je do předoperační přípravy, zvl. diagnostiky a léčby anémie. Najdeme si čas a v klidu dobře promyslíme aktuální situaci konkrétního pacienta, jeho fyziologické možnosti tolerovat anémii a náročnost plánované operace. Podle toho odhadneme očekávanou krevní ztrátu, stanovíme nejnižší hladinu hemoglobinu, kterou pacient bude schopen pooperačně tolerovat a vypočítáme **žádoucí předoperační hladinu hemoglobinu** (viz Schéma 5). Přitom bereme v úvahu tělesnou hmotnost pacienta, protože čím jsou pacienti drobnější, tím menší mají cirkulující objem krve, a tím vyšší předoperační hemoglobin potřebují [14]. Ideálně 8 týdnů před plánovanou operací zhodnotíme krevní obraz, metabolismus železa a stav koagulace, abychom měli dostatek

Tab. 1. Návrh protokolu managementu závažné anémie u pacientů, kterým nemůžeme podat krev

Doporučená intervence	Výchozí hladina hemoglobinu		
	> 70 g/l	50–70 g/l	< 50 g/l
1. erythropoetin	např. epoetin beta 40 000 IU s. c. týdně (i. v. pouze pokud je s. c. nevhodné, např. u edému)	např. epoetin beta 20 000 IU s. c. denně po 5 dní (i. v. pouze pokud je s. c. nevhodné, např. u edému) Pokud je vzrůst počtu retikulocytů < 6 % za týden, změnit na 40 000 IU s. c. denně po 4 dny.	např. epoetin beta 20 000 IU i. v. každých 12 hodin po 5 dní. Pokud je vzrůst počtu retikulocytů < 6 % za týden, změnit dávkování na 40 000 IU i. v. každých 12 hodin po 5 dní.
2. intravenózní železo 3. kyselina listová 4. vitamin B ₁₂ 5. nutriční podpora 6. vhodná léčba infekce 7. profylaxe hluboké žilní trombózy 8. profylaxe stres. vředu	např. železitá sacharóza 100 mg i. v. bolus 1x denně po až 10 dní 1 mg v krátkodobé infuzi jednou denně 1000 µg i. m. v jedné dávce nutriční podpora vhodná léčba infekce sekvenční kompresní zařízení, opatrné podávání antikoagancií (např. heparin, enoxaparin, přímá perorální antikoagulancia) inhibitory protonové pumpy nebo H ₂ blokátory (i. v. nebo p. o.)		
9. optimalizace oxygenace	doplňkový kyslík	■ doplňkový kyslík ■ monitorace tkáňové oxygenace: ■ denně 12svodové EKG ■ zhodnocení výchozího psychického stavu a časté kontroly ■ periodické stanovení hladiny laktátu ■ minimalizace spotřeby kyslíku: ■ přísný klid na lůžku	maximalizovat množství kyslíku rozpuštěného v plazmě: podávání 100% kyslíku ■ minimalizace spotřeby kyslíku: ■ přísný klid na lůžku ■ neselektivní betablokátory: např. propranolol 25 µg i. v. každé 4 hodiny, počáteční dávka se může zvýšit o 25 µg tak, aby celková dávka nebyla větší než 150 µg, pokud je přijatelný krevní tlak a srdeční frekvence. Cílová srdeční frekvence je 90–100 nebo snížení výchozí tachykardie o 10–15 %.
10. redukovat intrapulmonální zkratky		■ hlava na lůžku výš než 30° ■ trvalé podávání bronchodilatátorů ■ respirační fyzioterapie a motivační spirometrie (pokud pacient není na plicní ventilaci a je schopen je provádět)	
11. při příznacích orgánové dysoxie		■ intubace, sedace, ventilace 100% kyslíkem (cílem je PaO₂ mezi 200–250 mmHg) ■ použít PEEP k redukcí intrapulmonálního zkratu, zachování funkční reziduální kapacity (FRC) a zvýšení PaO₂ (ověřit normovolémií) ■ sedace ke snížení spotřeby kyslíku ■ udržovat normotermii, aktivní chlazení, pokud je teplota zvýšena (horečka zvyšuje spotřebu kyslíku a snižuje saturaci arteriální krve kyslíkem) ■ neuromuskulární blokátory, pokud je to nezbytné k usnadnění ventilace, minimalizaci spotřeby kyslíku a ulehčenému ochlazení omezením subklinické třesavky. Monitorace svalové relaxace jako standard ("train-of-four" TOF, série čtyř): snažit se udržet pacienta na 3/4.	

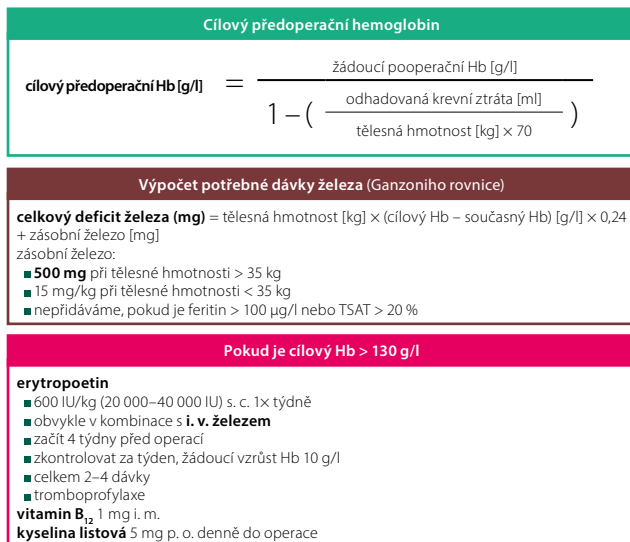
času na potřebné intervence, zvl. doplnění železa perorálními přípravky. Pokud odhalíme anémii nebo nedostatek železa, postupujeme podle vydaných doporučení k léčbě předoperační anémie, jak je shrnuto níže.

Pokud je žádoucí předoperační hemoglobin vyšší než obvykle požadovaná hladina 130 g/l, na jeho dosažení většinou nestačí jen doplnění zásob železa, ale je nutné erytropoézu stimulovat podáváním **erythropoetinu**, jehož účinek maximalizujeme současným zajištěním dostatku železa [15]. Obvykle se začíná dávkou epoetinu alfa nebo beta 40 000 IU (600 IU/kg), za týden zhodnotíme účinek a dle potřeby dávku opakujeme, příp. upravíme [16]. Při tomto krátkodobém podávání erythropoetinu sice často diskutované tromboembolické komplikace nebyly prokázány, nicméně vhodná profylaxe se doporučuje, např. 100 mg

Tab. 2. Návrh rozvrhu laboratorních vyšetření pro management závažné anémie

Laboratorní vyšetření	Den na JIP						
	0	3	7	10	14	21	28
krevní obraz + diff.	x		x		x	x	x
krevní obraz bez diff.		x		x			
železo	x				x		
ferritin	x				x		
saturace transferinu	x				x		
k. listová	x						
vitamin B ₁₂	x						
parametry retikulocytů*	x	x	x	x	x	x	x

*parametry retikulocytů: absolutní a relativní počet, obsah hemoglobinu v retikulocyту, frakce nezralých retikulocytů

Obr. 2. Perioperační bezkrevní postupy**Schéma 5.** Předoperační optimalizace množství červených krvinek

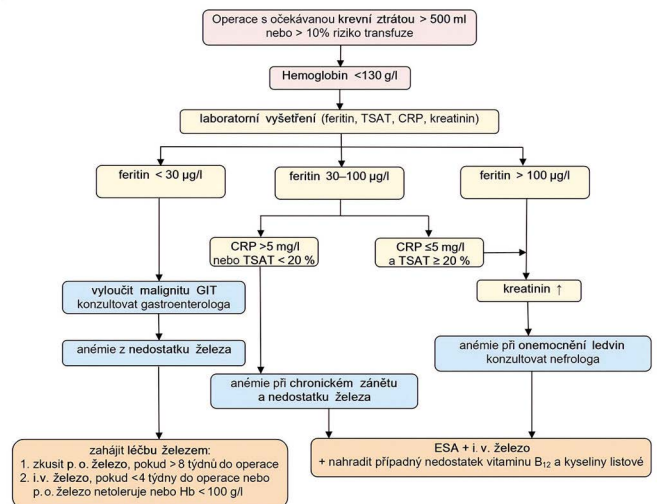
kyseliny acetylsalicylové, která normalizuje zvýšenou reaktivitu destiček vyvolanou epoetiny [17, 18].

Protože po operaci bude muset kostní dřeň vyprodukovat ztracený objem červených krvinek, myslíme již předem na **dostatečnou zásobu železa**. 1 µg/l feritinu odpovídá 8–10 mg uloženého železa. Ke tvorbě 10 g/l Hb u 70 kg dospělého je potřeba asi 165 mg uloženého železa. Pokud je předoperační feritin < 100 µg/l, krevní ztráta, která způsobí pokles Hb o ≥ 30 g/l, zásoby železa vyčerpá. Takže pacienti s hladinou

sérového feritinu < 100 µg/l nebo saturací transferinu < 20 % by také měli předoperačně dostávat železo k doplnění jeho zásob [19].

Zcela zásadní úlohu hraje odhalení, **diagnostika a léčba předoperační anémie**. Bez jejího vyřešení další perioperační postupy šetření pacientovou krví nemusí pro úspěšný výsledek bezkrevní operace stačit [20]. Podrobnosti léčby předoperační anémie již byly dostatečně publikovány, takže zmíním jen základní principy [21–23]. Základní **screening anémie** by se měl provést nejméně 4 týdny před plánovanou operací. K tomu patří vyšetření úplného krevního obrazu (včetně retikulocytů) a metabolismu železa (železo, feritin a saturace transferinu v séru). Při pátrání po příčině anémie využijeme také např. jednoduchý test na okultní krvácení. Použití jednoduchého algoritmu (viz Schéma 6) umožňuje rychlou diagnostiku nejčastějších příčin anémie, a také zabrání dodatečným nebo zbytečným odběrům krve.

Léčba má vycházet ze zjištěných příčin anémie. Jestliže krevní obraz

Schéma 6. Algoritmus diagnostiky a léčby předoperační anémie

TSAT – saturace transferinu, ESA – látky stimulující erytropoézu, CRP – C-reaktivní protein

odhalí anémii (**hemoglobin nižší než 130 g/l**), další vyšetření by se mělo nejdříve zaměřit na **zhodnocení metabolismu železa**, protože jeho nedostatek patří k nejčastější příčině anémie. Tak zjistíme, jestli se jedná o anémii při prostém nedostatku železa, anémii při chronickém zánětu s nedostatkem železa nebo anémii při chronickém zánětu. Když máme dostatek času, začneme podáváním **perorálního železa** a účinnost léčby nejméně 4 týdny před operací ověříme, přičemž očekávaný vzrůst hemoglobinu za měsíc je obvykle 10 g/l. Protože se prokázalo, že p. o. dávka > 60 mg zvyšuje hladinu hepcidinu na více jak 24 hodin, což snižuje další den absorpci železa z GIT a zhoršuje nežádoucí účinky a toleranci léčby, doporučuje se podávat perorální železo v nízké dávce (40–60 mg) denně nebo ve střední dávce (80–100 mg) ob den [24]. Slibné výsledky prokazují perorální přípravky s obsahem železa Sucrosomial®, které se dobře vstřebávají a nezpůsobují trávicí problémy [25]. Dostatečná suplementace trvá nejméně 2 měsíce a často tolik času do operace nemáme. **Intravenózní železo** je efektivní a bezpečné a mělo by se používat u pacientů, kteří perorální železo netolerují nebo u kterých je operace plánována za méně než 6–8 týdnů po zjištění nedostatku železa. **Látky stimulující erytropoézu** by se měly do-

Tab. 3. Léčba předoperační anémie a nedostatku železa

Hemoglobin	Feritin	TSAT	Léčba
< 130 g/l „anémie při nedostatku železa“	< 100 µg/l	nebo < 20 %	i. v. železo 20 mg/kg (pokud je do operace < 5 dní, přidáme epoetin 600 IU/kg s. c.) vitamin B ₁₂ 1 mg i. m. k. listová 5 mg p. o. denně
< 130 g/l „renální anémie“	≥ 100 µg/l	a + ↑ kreatinin ≥ 20 %	epoetin 600 IU/kg s. c. i. v. železo 20 mg/kg vitamin B ₁₂ 1 mg i. m. k. listová 5 mg p. o. denně
< 130 g/l „anémie při zánětu“	≥ 100 µg/l	a + ↑ CRP < / > 20 %	epoetin 600 IU/kg s. c. i. v. železo 20 mg/kg vitamin B ₁₂ 1 mg i. m. k. listová 5 mg p. o. denně
≥ 130 g/l „nedostatek železa bez anémie“	< 100 µg/l	nebo < 20 %	i. v. železo 20 mg/kg

TSAT – saturace transferinu, CRP – C-reaktivní protein

poručit pacientům s přetrvávající anémií i po vyřešení nedostatku živin (železo, vitamin B₁₂, kyselina listová), starším pacientům, pacientům se zánětem a pacientům s chronickým onemocněním ledvin [26]. Návrh léčby uvádí tabulka 3. Zkušenosti přesvědčivě ukazují, že každá léčba anémie, i když je časově jakkoli krátká, má smysl [27].

Obdobně je nutné včas odhalit a náležitě upravit předoperační koagulopatii. Pátráme v osobní a rodinné anamnéze po kongenitálních a získaných poruchách krvácení a zkontrolujeme užívané léky a bylinné doplňky stravy a jejich vliv na koagulaci. Zvláštní pozornost věnujeme rozumnému přerušení protidestičkové a antikoagulační medikace, při kterém se řídíme platnými doporučeními [28]. V nejasných případech je vhodná konzultace hematologa.

Hlavním kompenzačním orgánem při velké krevní ztrátě s následnou závažnou anémií je srdce (zvýšení srdečního výdeje), které je také orgánem s největším rizikem anemické hypoxie. Proto je nezbytné předoperačně diagnostikovat a léčit každé kardiovaskulární onemocnění. To stejné platí pro funkci plic. Při zhoršování anémie roste pro zajištění tkáňové oxygenace úloha fyzikálně rozpuštěného kyslíku v plazmě a jeho maximální využití vyžaduje optimální funkci dýchacího systému.

Intraoperační péče

K omezení operačních krevních ztrát lze využít různé chirurgické a anesteziologické postupy, které jsou součástí programu Patient Blood Management. Přehled postupů pro minimalizaci operačních krevních ztrát uvádí obrázek 2.

Nejúčinnějším postupem zůstává rychlá a zručná chirurgická technika zkušeného chirurga. Výhodné je použití minimálně invazivních postupů, vhodná volba typu anestezie [1], atraumatické disekce tkání a účinné, pečlivé a časné stavění i malých zdrojů krvácení (např. koagulace argonovým paprskem, fibrinová lepidla, lokální hemostatika) [29]. Při řízené hypotenzní anestezii se farmakologicky snižuje systolický tlak na 80–90 mmHg nebo střední arteriální tlak na 50 mmHg, a tím se redukuje arteriální krevní ztráty v operačním poli.

Akutní normovolemická hemodiluce (ANH) je postup, při kterém se předem definované množství krve odebere bezprostředně před operací a odebraný objem je nahrazen krystaloidy nebo koloidy pro udržení normovolemie. Tento postup umožňuje, že operační krevní

ztráty obsahují v jednotce objemu méně červených krvinek a předem odebraná krev může být podle potřeby znovu podána. ANH má pozitivní vliv na mikrocirkulaci, protože snižuje viskozitu krve, snižuje periferní vaskulární rezistenci a zvyšuje uvolňování kyslíku z erytrocytů [30]. Oproti krvi ze cell saveru je výhodou této krve, že obsahuje plně funkční trombocyty a koagulační faktory [31]. Tento jednoduchý postup ANH může mít svoje modifikace podle složitosti operačních zákroků. ANH je v současnosti nejsnadnější, nejbezpečnější a nejlevnější metodou bezkrevní chirurgie, a navíc s nejkvalitnější autologní krví.

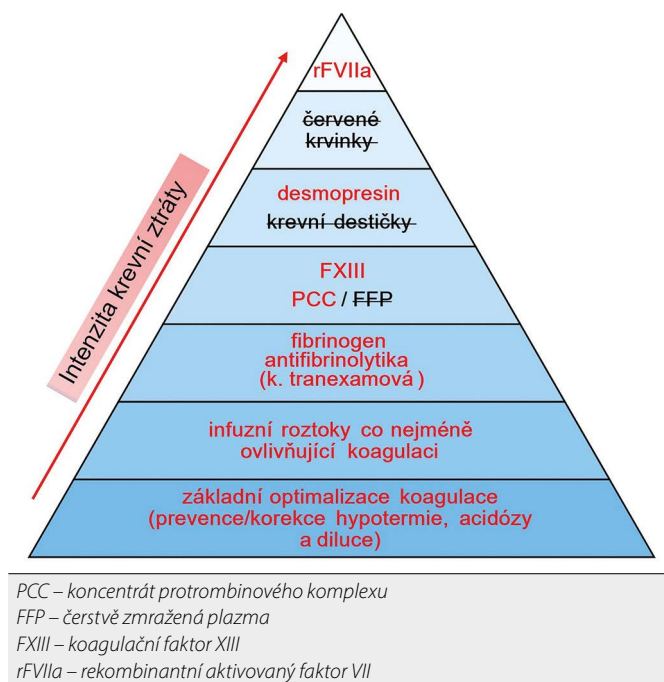
Intraoperační rekuperace krve (cell salvage) se skládá ze sběru, promývání, filtrace a retransfuze autologní krve přímo nasávané z operačního pole [32]. Takto připravené jednotky červených krvinek mají vysoký hematokrit, ale jsou zcela zbaveny koagulačních faktorů a krevních destiček. Nicméně pořád platí, že vlastní krev je nejlepší krev, a používání cell saveru podle platných doporučení má při šetření pacientovou krví svoje místo [33]. S patřičnými úpravami (např. použití leukofiltru) lze výhodně použít rekuperaci krve také při onkologických operacích [34]. Teoretické riziko metastázování cirkulujících nádorových buněk by nemělo být překážkou k jeho používání, protože v praxi nebylo prokázáno zvýšené riziko rekurence nádoru po použití cell saveru [35–37].

Bezkrvní management koagulace (Schéma 7) začíná zajištěním a udržením základních podmínek hemostázy, tedy normotermie, normálního pH a dostatku kalcia. Hypotermie negativně ovlivňuje jak funkci destiček, tak koagulačních faktorů a zvyšuje fibrinolýzu. Metabolická acidóza ke zhoršení koagulace dále přispívá. Takže je třeba dbát na udržování normotermie účinným zahříváním pacienta i infuzních roztoků, acidózu účinně korigovat a hladinu ionizovaného kalcia udržovat v normálním rozmezí [38].

Při významných krevních ztrátách dáváme přednost infuzním roztokům, které mají nejmenší negativní účinek na koagulaci [39]. Tekutinovou resuscitaci se doporučuje zahájit podáním balancovaných roztoků krystaloidů a při nutnosti použití syntetických koloidů upřednostňujeme balancované roztoky želatiny. Pro tvorbu stabilní hemostatické zátky rezistentní k předčasné fibrinolýze je nutné dostatečné množství trombinu, pro jehož vznik je nezbytný mimo jiné i dostatek fibrinogenu. Doplnění objemu při krevních ztrátách

způsobuje diluci všech složek koagulace, a nakonec vede k diluční koagulopatii. První koagulační faktor, který klesne pod požadovanou hodnotu, je právě fibrinogen, a jeho nedostatek je nutné včas a dostatečně nahradit. K identifikaci a cílené léčbě koagulačních poruch se doporučuje využít **viskoelastometrických metod** [40]. Podání **kyseliny tranexamové** intravenózně je bezpečné a účinné, nezvyšuje riziko tromboembolických příhod a je již standardním postupem. Lze podávat i topicky [41, 42]. Terapeutické podání **desmopresinu** mobilizuje dostupný faktor VIII, zvyšuje aktivitu von Willebrandova faktoru a stimuluje agregaci destiček [43]. Stabilita sraženiny se může přidavně zvýšit podáním koncentráту **faktoru XIII**. V případě pokračujícího krvácení se může zvážít „off-label“ podání **rekombinantního faktoru VIIa** [44].

Schéma 7. Pyramida bezkrevního managementu koagulace v závislosti na intenzitě krevní ztráty



Pooperační péče

Pacienti se závažnou pooperační anémií (Hb < 50–60 g/l u mladých zdravých pacientů, Hb < 80 g/l u starších pacientů s kardiopulmonálním onemocněním) by měli být sledováni na jednotkách intenzivní péče, a to nejméně 3–5 dní, protože tehdy bývá pooperační hemoglobin nejnížší.

Při známkách pooperačního krvácení rychle přistoupíme k **operační revizi** a podle potřeby použijeme postupy managementu závažné anémie (Tab. 1). Co nejdříve je třeba pomocí viskoelastometrie a cílené léčby **optimalizovat koagulaci** a dle potřeby zahájit **antifibrinolytickou léčbu**. Pokud je to možné, provádíme **rekuperaci krve** z drénů. Zcela nezbytné je **omezit laboratorní odběry** krve na minimum a používat odběrové zkumavky s malými objemy (pediatrické, POCT) [45].

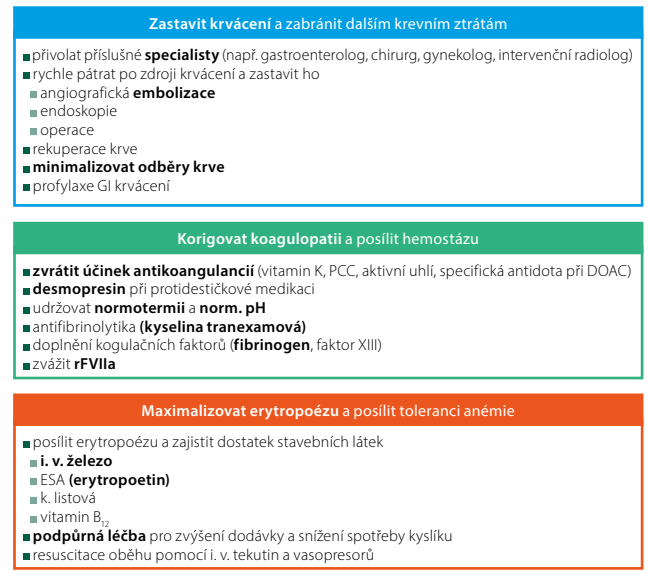
K faktorům, které nejvíce přispívají k **pooperační anémii**, patří nevyřešená předoperační anémie, operační krevní ztráta, pokračující pooperační ztráty z drénů a opakovaných diagnostických odběrů krve a oslabená erytropoéza jako následek působení zánětlivých mediátorů.

Významné krevní ztráty způsobují nejen anémii, ale také ztráty železa, protože s každou ztrátou 500 ml krve se ztrácí 200 až 250 mg železa.

Erytropoézu maximalizujeme podáváním dostatečných dávek i.v. železa, erythropoetinu, vitamínu B₁₂ a kyseliny listové [46]. Při závažné anémii využijeme všechny dostupné metody ke zvýšení tolerance anémie, jak jsme již probrali výše.

Na případ **akutní krevní ztráty** je třeba být dobře připraven, reagovat rychle a využít včas všechny dostupné metody šetření krví a posílení pacientovy erytropoézy (Schéma 8) [47].

Schéma 8. Logický sled intervencí při akutní krevní ztrátě



PCC – koncentrát protrombinového komplexu

DOAC – přímá perorální antikoagulancia

rFVIIa – rekombinantní aktivovaný faktor VII

ESA – látky stimulující erytropoézu

Management úrazového krvácení

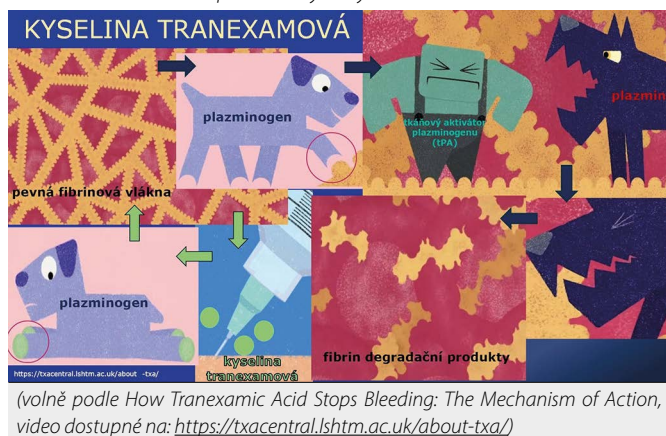
Celkově je postup při traumatickém krvácení podobný jako u akutní perioperační krevní ztráty, jak bylo již probráno (Schéma 8). Je třeba pečlivě provést všechny pro pacienta přijatelné postupy podle vydaných doporučení pro zvládnutí krvácení a koagulopatie při traumatu [48, 49]. Nestabilní pacienti se závažným krvácením vyžadují bezprostřední urgentní zákroky a plynutí časem na přesvědčování, aby přijali krev, a neznalost bezkrevních postupů může zpozdit potřebné intervence natolik, že ohrozí život pacienta. Každé zkrácení doby do zástavy krvácení o 15 minut znamená pokles 30denní mortality a významné morbidoty, jako je akutní renální selhání, akutní respirační selhání, multiorgánové selhání a sepse, jak vyplývá z analýzy studie PROPPR [50]. Proto **co nejdříve najdeme zdroj krvácení a zastavíme ho**, a prioritami jsou postupy zahrnující tzv. *damage control surgery* (fázové ošetření nitrodutinových poranění a poranění končetin) a dosažení chirurgické kontroly zdroje krvácení. Traumatolog se rozhodne, jestli použije endoskopické metody nebo využije spolupráci s intervenčním radiologem k angiografické embolizaci nebo přímo přistoupí k operaci. To už záleží na charakteru poranění, jeho závažnosti a zkušenostech lékaře. Je výhodné použít **cell saver**, pokud je dostupný, protože se neprokázalo, že při vhodné antibiotické profylaxi a použití leukofiltru zvyšuje riziko sepse ani při bakteriální kontaminaci

[51, 52]. K omezení dalších krevních ztrát přispěje minimalizace odběrů krve k laboratorním vyšetřením a profylaxe krvácení z GIT. Pacienty, kteří nepřijímají krev, považujeme za vysoce rizikové, a nemůžeme u nich pouze sledovat a tolerovat ani malá dlouhodobá krvácení, protože jejich klinická závažnost může být dlouho maskována kompenzačními mechanismy. Ale když se vyčerpají, rychle se mohou malá krvácení změnit v život ohrožující. Proto pečlivě sledujeme náznaky a symptomy krvácení, a při zhoršení stavu provedeme včas účinné intervence.

Společně s úsilím zachovat co nejvíce vlastní krve pacienta, věnujeme pozornost správné funkci **koagulace** (Schéma 7). Začínáme postupy, které jsou jednoduché, dobře proveditelné a nejsou drahé. K tomu patří zajištění a udržení základních podmínek hemostázy, tedy **normotermie**, **normálního pH** a dostatku kalcia [53].

K identifikaci typu koagulační poruchy při **traumatem indukované koagulopatii** (*trauma induced coagulopathy*) a k její monitoraci je výhodné použít **viskoelastometrické metody** (ROTEM, TEG), které nám pomohou cíleně zvolit účinná léčiva a jejich dávkování (Schéma 9). Všechna zmíněná léčiva mají také nežádoucí účinky a jejich podání je individuální podle stavu pacienta. Při zvýšené fibrinolýze nebo jejím riziku podáváme antifibrinolytika. **Kyselina tranexamová** je účinné antifibrinolytikum a obrázek 3 ukazuje, jak působí. Výsledkem koagulace je síť z pevných fibrinových vláken, která slouží jako pevná nepropustná hemostatická zátka. Ale může dojít k jejímu nežádoucímu předčasnému rozpuštění, jak ukazují modré šipky. Plazminogen se váže na fibrin, působením tkáňového aktivátoru se mění na plazmin, který fibrinová vlákna rozloží na fibrin degradační produkty a pevná zátka je ztracena. Tomu zabráníme podáním kyseliny

Obr. 3. Mechanismus působení kyseliny tranexamové



tranexamové, jak ukazují zelené šipky. Ta se naváže na plazminogen právě v místě, kde se váže na fibrin, a tak ho inaktivuje. Z toho vyplývají dvě důležité věci: za prvé, kyselinu tranexamovou musíme podat dříve, než plazmin rozloží fibrinová vlákna, proto je důležité podat kyselinu tranexamovou co nejdříve. Její účinnost je nejvyšší při podání do 1 hodiny od úrazu, každé zpoždění o 15 minut snižuje přežití o 10 procent a po třech hodinách již prospěch není žádný [54]. Za druhé, kyselina tranexamová sama tvorbu trombu nepůsobí, jen brání jejich rozpadu, a zvýšení rizika hluboké žilní trombózy nebylo prokázáno [55].

Svoje místo v optimalizaci koagulace má **rekombinantní aktivovaný faktor VII**, který působením na povrchu aktivované krevní

Schéma 9. Přehled přípravků pro bezkrevní management koagulopatie

Kyselina tranexamová ■ optimálně podat do 3 hodin od úrazu, ideálně v první hodině ■ úvodní dávka i. v. 1 g během 10 minut, pokračovat infuzí 1 g během 8 hodin (pokud u PPH krvácení pokračuje, po 30 min. opakovat bolus 1 g i. v.) ■ působí za 5–15 minut, efekt trvá 2–3 hodiny ■ další dávkování řídit podle VET (viscoelastic testing) ■ nezvyšuje riziko tromboembolických příhod
Fibrinogen ■ klesá z koagulačních faktorů nejdříve ■ iniciálně 3–4 g, pak podle VET ■ 4 g fibrinogenu zvyší hladinu o 1 g/l
Koncentrát protrombinového komplexu (PCC) ■ faktory II, IX a X, příp. + faktor VII ■ u pacientů na warfarinu (antagonist vitamínu K) ■ při snížené tvorbě trombinu
Koagulační faktor XIII ■ při nízké stabilitě koagula ■ dávkování 30 IU/kg (1250–2500 IU) ■ udržovat hladinu aktivity > 60 %
Desmopresin ■ zvyšuje 2–5krát sérovou hladinu faktoru VIII a von Willebrand faktoru ■ zesiluje adhezi trombocytů (výhodné při urémii, při protideštičkové léčbě) ■ dávkování 0,3 µg/kg i. v. ■ působí do 30 minut, efekt trvá 8–10 hodin
Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa) ■ působením na povrchu aktivované krevní destičky zesiluje tvorbu trombinu, který je nezbytný pro konverzi fibrinogenu na fibrin ■ u traumatu „off-label“, při PPH schválená indikace ■ zavčas dostatečnou dávku: ■ u traumatu 90–100 µg/kg, příp. opakovat každé 2–4 hodiny ■ při PPH 60–90 µg/kg, příp. 2. dávka po 30 minutách ■ maximální účinek za 10 minut, trvá 3–4 hodiny ■ zajistit co nejlepší podmínky hemostázy, hlavně normální pH ■ zvýšené riziko tromboembolie u traumatu není prokázáno

destičky zesiluje tvorbu trombinu, který je nezbytný pro konverzi fibrinogenu na fibrin, a tedy tvorbu hemostatické zátky. Jedná se o lék vysoce účinný a bezpečný (avšak s relativně krátkým poločasem asi 3–4 h). Pro účinnost je nutné zajistit hlavně normální pH, tedy vyhnout se acidóze [56]. Má výrazné synergické účinky s antifibrinolytiky. V případě jeho podání je vhodné nečekat na rozvoj hemoragického šoku, podat zavčas dostatečnou dávku a při nedostatečném efektu dávku zvýšit [57].

Hladina hemoglobinu bývá nejnižší 4. den po úrazu a trvá nejméně dva týdny, než se hladina hemoglobinu dostatečně zvedne (jedna jednotka erytrocytů se vytvoří asi za týden), proto je nutné hned po zástavě krvácení pečlivě využít postupy **managementu závažné anémie** a maximalizovat erytropoézu podáváním dostatečných dávek erythropoetinu a i. v. železa [58, 59]. Podnikneme všechny kroky k **prevenci recidivy krvácení** a také prevenci možných komplikací souvisejících s léčbou koagulační poruchy, tedy zahájíme mechanickou a farmakologickou profylaxi hluboké žilní trombózy [60].

Lékaři obecně mají z léčby pacientů s velkými poraněními, kteří nepřijímají krev, obavy. Nicméně data z retrospektivních studií ukazují na podobné výsledky v mortalitě i morbiditě jako u pacientů, kteří krev přijímají, pokud se pečlivě a včas použijí vhodné intervence [61, 62].

Management peripartální hemoragie

Peripartální krvácení (*postpartum hemorrhage, PPH*) je celosvětově hlavní příčinou mateřské mortality, je nevypytatelné a těžko předvídatelné, protože se ze 60 % vyskytuje u žen bez rizikových faktorů. Pacientky, které nepřijímají krev, by měly porod plánovat v zařízeních, která mají s vysoce

Schéma 10. Zásady bezkrevní péče v porodnictví

Zásady bezkrevní péče v porodnictví – na co myslet?
■ pacientky, které nepřijímají krevní přípravky, považujte za vysoce rizikové ■ screening a účinná léčba předporodní anémie, ■ korigovat včas a účinně (železo, erytropoetin) ■ negativní vliv častého užívání antidepresiv ■ nedostatek železa u vegetariánek ■ vypracujte individualizovaný plán léčby s důrazem na prevenci a minimalizaci krevních ztrát a rychlou zástavu, příp. krvácení ■ již při první předporodní návštěvě seznámte pacientky s riziky a přínosy plánovaných postupů kolem porodu ■ zaznamenejte jejich vyjádření ohledně intervencí a přípravků, které jsou ochotny přijmout ■ zachovávejte zvýšenou bdělost k příznakům poporodního krvácení ■ poslušnost péče od observace a náhrady tekutin k mechanické a operační hemostáze a k hysterektomii musí postupovat rychleji ■ prioritou je rychlé zastavení krvácení, proto neodkládejte definitivní chirurgickou intervenci až po korekci koagulopatie a hemodynamických parametrů (např. krevní tlak, tepová frekvence, renální výdej) ■ rychlé podání uterotonika, kyseliny tranexamové, fibrinogenu, rFVIIa ■ včasná účinná léčba poporodní anémie včetně i. v. železa a erytropoetinu

rizikovými těhotenstvími zkušenosti a která jsou ke zvládnutí PPH a dalších komplikací vybavena. Již při prvním vyšetření v těhotenství by ženy měly být informovány o jejich zvýšeném riziku morbidit a mortality spojeném s PPH, o postupech ke snížení rizika PPH a o dostupné léčbě (včetně poporodní hysterektomie).

Rizikovým faktorem, který lze účinně odstranit, je **předporodní anémie**, která se u nás vyskytuje asi u 20 % žen. Pro korekci anémie lze použít podobný algoritmus jako pro korekci předoperační anémie, při nedostatku železa můžeme využít účinné podání i. v. přípravků železa, myslíme na negativní vliv častého užívání antidepresiv u žen a nedostatek železa u vegetariánek [63].

Stejně jako u každého akutního krvácení hraje při zvládnutí PPH klíčovou úlohu **čas**. Opoždění rozhodnutí o účinných intervencích a nesprávně stanovená velikost krvácení vystavují pacientku vážnému riziku a jsou hlavními přispěvateli poporodní mortality. Takže **dobře vypracovaný plán**, jehož rychlá a účinná realizace je pečlivě a dostatečně nacvičena, může zachránit život bez ohledu na to, zda pacientka přijímá nebo nepřijímá krevní transfuzi. Většina vydaných doporučení se může použít i u pacientek, kterým nemůžeme podat krev [64, 65]. Do managementu PPH obvykle patří doplnění objemu i. v. roztoky, **uterotonika** (nejčastější příčina PPH je atonie dělohy), sešití lacerace genitálu a manévry včetně masáže dělohy. Nutná je náhrada **fibrinogenu** v dostatečné dávce [66] a časné podání **kyseliny tranexamové**, jejíž účinnost a bezpečnost již byla dostatečně ověřena a její profylaktické podání je při císařském řezu efektivní [67, 68]. Výhodou je použití **viskoelastometrických metod** k managementu koagulace [69] a své místo má podání **rFVIIa**, které je od roku 2022 u PPH schválenou indikací, což právě u pacientek, které nepřijímají krev, využijeme [70]. Použití **rekuperační krve** se prokázalo jako účinné a bezpečné jak u vaginálního porodu, tak při císařském řezu a teoretické riziko embolizace plodovou vodou a kontaminace červenými krvinkami plodu by nemělo být překážkou k jeho používání [71, 72].

Jednotlivé kroky by měly postupovat **rychle a včas** přistoupíme **k operaci**. Je věcí úsudku porodníka, jestli chirurgická metoda bude umístění Bakriho balonu, použití B-Lynchovy kompresní sutury, embolizace uterinních artérií intervenčním radiologem nebo provedení hysterektomie jako definitivní zástavy krvácení [73]. Shrnutí strategií poskytuje schéma 10.

Závažné PPH je většinou vždy spojeno se závažnou nebo život ohrožující anémií a jak je jednou krvácení zastaveno, je pro uzdravení nezbytné se zaměřit na včasnou a **razantní léčbu anémie**. Účinné postupy a pod-

půrné strategie již byly popsány v části o managementu závažné anémie. Nezapomeneme také na profylaxi trombembolismu [74].

Klinické výsledky

Kvalitní studie (převážně retrospektivní kohortové studie s kontrolními skupinami, často na poli kardiocirurgie, tedy oboru s velkými krevními ztrátami) ukázaly, že bezkrevní léčba vede k podobným klinickým výsledkům, co se týká morbidit a mortality, jako tradiční léčba, a v některých ohledech i lepším. Schéma 11 obsahuje odkazy na některé studie z posledních let (komentář je pouze orientační, v odkazu se přímo otevře originální publikovaný abstrakt).

Co se týká implementace programu Patient Blood Management, v literatuře najdeme řadu analýz, které prokázaly zlepšení klinických výsledků pacientů a nákladovou efektivitu, ale také studie, které tyto výhody neprokázaly. Např. Roman et al. (2021) [75] v network metaanalýze 393 randomizovaných kontrolovaných studií s 54 917 účastníky hodnotili vliv 5 intervencí (předoperační léčba anémie, restriktivní transfuzní protokol, kyselina tranexamová, cell saver a Point-of-care testing koagulopatie) na klinické výsledky a nákladovou efektivitu PBM při velkých chirurgických operacích. Uvedené PBM intervence vedly

Schéma 11. Studie hodnotící klinické výsledky bezkrevní léčby

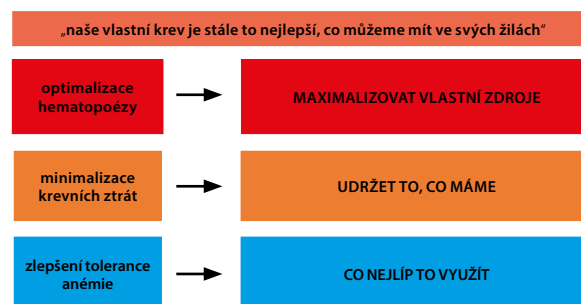
Klinické výsledky bezkrevní léčby
■ Kardiocirurgie ■ Vitolo M, Mei DA, Cimato P, Bonini N, Imberti JF, Cataldo P, et al. (2023) 10 srovnávacích studií s 2 302 pacienty: podobné výsledky (včetně mortality, infarktu myokardu a reoperací pro krvácení) s vyšším před- a pooperačním hemoglobinem ■ Langstraat M, Megens-Bastiaanse CM, Rettig TCD, Scohy TV, Gerritse BM. (2023) 329 pacientů za 21 let: bez zvýšeného rizika s mortalitou pouze 0,6 % ■ Chambault AL, Brown LJ, Mellor S, Harky A. (2021) 52 studií (z toho 11 srovnávacích): stejně dobré výsledky (včetně mortality) s některými výhodami ■ Vasques F, Kinnunen EM, Pol M, Mariscalco G, Onorati F, Biancari F. (2016) metaanalýza šesti studií: podobné pooperační výsledky s tendencí k nižší morbiditě a mortalitě ■ Marinakis S, Van der Linden P, Tortora R, Massaut J, Pierrakis C, Wauthy P. (2016) za 21 let: žádné rozdíly časné pooperační mortality a závažné morbidity ■ Pattakos G, Koch CG, Brizzio ME, Batizy LH, Sabik JF 3rd, Blackstone EH, Lauer MS. (2012) za 28 let: méně akutních komplikací a kratší doba hospitalizace, lepší jednooroční přežití a podobné 20leté přežití. ■ Ortopedie ■ Schupper AJ, Kaufman M, Reidler JS, Arginteanu MS, Moore FM, Steinberger A, et al. (2022) operace deformity páteře u 31 pacientů: bez zvýšeného rizika s pečlivým využitím modalit šetřících krev ■ Mencia MM, Beharry A, Hernandez Cruz PP. (2021) revizní operace TEP kyčle u 56 pacientů v 6 studiích: stejně dobré výsledky ■ Urologie ■ Han J, Ahmadi H, Ladi-Seyedian SS, Clifford TG, Douglawi A, Xu W, et al. (2022) 116 pacientů: bez zvýšení míry komplikací následkem krvácení ani u vysoce rizikových pacientů ■ Gynekologie ■ Palaia I, Caruso G, Di Donato V, Perniola G, Ferrazza G, Panzini E, et al. (2022) 25 pacientek s pokročilým karcinomem ovaria: bezpečný a účinný protokol léčby před- a pooperační anémie ■ Simou M, Thomakos N, Zagouri F, Vlysmas A, Akrivos N, Zacharakis D, et al. (2011) onkologické operace u 468 pacientek v 6 studiích: stejně dobré výsledky provedené multidisciplinárním týmem ■ Velké břišní operace ■ Kulkarni S, Parina R, Henderson R, Derek E, Selby T, Kwon Y, et al. (2023) 101 resekcí jater a pankreatu za 23 let: příznivé výsledky s nulovou perioperační mortalitou a nižší morbiditou, při využití zvl. akutní normovolemické hemodiluce ■ Costanzo D, Bindi M, Ghinolfi D, Esposito M, Corradi F, Forfori F, et al. (2020) transplantace jater u 13 pacientů: úspěšně provedené zkušeným multidisciplinárním týmem ■ Těžce anemičtí pacienti v kritickém stavu ■ Shander A, Javidroozi M, Gianatiempo C, Gandhi N, Lui J, Califano F, et al. (2016) za 15 let: žádný významný rozdíl v morbiditě ■ Různé obory ■ Frank SM, Pippa A, Sherd I, Scott AV, Lo BD, Cruz NC, et al. (2022) 1111 pacientů za 4 roky: podobné klinické výsledky, vysoce hodnotná a nákladově efektivní léčba ■ Seeber P, Döbel KU, Isbister JP, Murray K, Shander A, Trentino KM, Lucas M. (2022) srovnání 41 studií: stejně dobré nebo lepší výsledky za nižší cenu ■ Resar LM, Wick EC, Almasri TN, Dackiw EA, Ness PM, Frank SM. (2016) srovnání 21 studií: stejně dobré nebo lepší výsledky

ke snížení krevních ztrát a podání transfuze červených krvinek, ale statisticky významně neovlivnily 30denní a nemocniční mortalitu a neprokázaly nákladovou efektivitu. Na druhé straně Faraoni, Trentino a Javidroozi et al. [76–78] ve svých komentářích k této metaanalýze ukazují, že účinnost a nákladová efektivita implementace PBM byla prokázána v několika analýzách dat získaných z institucionálních nebo národních programů, a vysvětlují, že tyto analýzy z reálné praxe lépe vystihují efektivitu PBM než randomizované studie o účinnosti jednotlivých intervencí, protože PBM zahrnuje celý balíček používaných strategií a prosazuje individuální přístup šitý na míru specifickým potřebám jednotlivého pacienta, což prakticky nelze „randomizovat“. Na toto téma tedy můžeme očekávat další studie a analýzy. Přehled aktuální publikované literatury např. poskytuje „Scientific newsletter“ na webu NATA, the Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis (www.nataonline.com).

Závěr

Pacienti, kterým nemůžeme podat krev, mohou být úspěšně léčeni multidisciplinárním týmem při uplatnění tří základních principů bezkrevní léčby – optimalizace hematopoézy, minimalizace krevních ztrát

Obr. 4. Užitek z uplatnění principů bezkrevní léčby pro všechny pacienty



a zlepšení tolerance anémie. Tyto principy jsou naplněním postoje podporovaného Světovou zdravotnickou organizací, že „naše vlastní krev je stále to nejlepší, co můžeme mít ve svých žilách.“ Když maximalizujeme vlastní zdroje pacienta, zachováme co nejvíce jeho vlastní krve a tu co nejlépe využijeme, přispějeme k úspěšné léčbě všech pacientů (Obr. 4).

Další informace jsou dostupné ve videoprezentacích „Bezkrvinné klinické postupy pro zvládnutí závažné anémie a krvácení 1.–4. díl“ na Vzdělávacím portálu České lékařské komory a na webu www.pbmeducation.eu, který poskytuje aktuální zdroje a vzdělávací akce.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média.

Střet zájmů: Autor prohlašuje, že nemá střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Autor rukopis četl, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Scharman CD, Burger D, Shatzel JJ, Kim E, DeLoughery TG. Treatment of individuals who cannot receive blood products for religious or other reasons. *Am J Hematol*. 2017 Dec;92(12):1370–1381. doi: 10.1002/ajh.24889. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28815690.
- Resar LM, Wick EC, Almasri TN, Dackiw EA, Ness PM, Frank SM. Bloodless medicine: current strategies and emerging treatment paradigms. *Transfusion*. 2016 Oct;56(10):2637–2647. doi: 10.1111/trf.13736. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27473810.
- Frank SM, Pippa A, Sherd I, Scott AV, Lo BD, Cruz NC, et al. Methods of Bloodless Care, Clinical Outcomes, and Costs for Adult Patients Who Decline Allogeneic Transfusions. *Anesth Analg*. 2022 Sep 1;135(3):576–585. doi: 10.1213/ANE.0000000000006114. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35977366.
- World Health Organization Policy Brief – The Urgent Need to Implement Patient Blood Management. December 9, 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/346655/9789240035744-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Klein AA, Bailey CR, Charlton A, Lawson C, Nimmo AF, Payne S, et al. Association of Anaesthetists: anaesthesia and peri-operative care for Jehovah's Witnesses and patients who refuse blood. *Anaesthesia*. 2019 Jan;74(1):74–82. doi: 10.1111/anae.14441. Epub 2018 Sep 30. PMID: 30270470.
- Shander A, Goodnough LT. Management of anemia in patients who decline blood transfusion. *Am J Hematol*. 2018 Sep;93(9):1183–1191. doi: 10.1002/ajh.25167. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30033541.
- Slipac J. Patient Blood Management – Proč? Praha: Triton; 2020. ISBN 978-80-7553-759-1.
- Shander A, Javidroozi M. Blood conservation strategies and the management of perioperative anaemia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015 Jun;28(3):356–63. doi: 10.1097/ACO.0000000000000179. PMID: 25827281.
- Salmen M, Hendriksen S, Gorlin J, LeClaire M, Prekker ME. Oxygen Delivery during Severe Anemia When Blood Transfusion Is Refused on Religious Grounds. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jul;14(7):1216–1220. doi: 10.1513/AnnalsATS.201612-1039CC. PMID: 28665709.
- Johnson-Arbor K, Verstraete R. Bloodless Management of the Anemic Patient in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2022 Jan;79(1):48–57. doi: 10.1016/j.annemergmed.2021.06.015. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34353645.
- Lasocki S, Pène F, Ait-Oufella H, Aubron C, Ausset S, Buffet P, et al. Management and prevention of anemia (acute bleeding excluded) in adult critical care patients. *Ann Intensive Care*. 2020 Jul 22;10(1):97. doi: 10.1186/s13613-020-00711-6. PMID: 32700082; PMCID: PMC7374293.
- Crowe EP, DeSimone RA. When blood transfusion is not an option owing to religious beliefs. *Ann Blood*. 2022;7:22. doi: 10.21037/aob-21-58.
- Munoz C, Aletti F, Govender K, Cabrales P, Kistler EB. Resuscitation After Hemorrhagic Shock in the Microcirculation: Targeting Optimal Oxygen Delivery in the Design of Artificial Blood Substitutes. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Oct 27;7:585638. doi: 10.3389/fmed.2020.585638. PMID: 33195342; PMCID: PMC7652927.
- Guinn NR, Resar LMS, Frank SM. Perioperative Management of Patients for Whom Transfusion Is Not an Option. *Anesthesiology*. 2021 Jun 1;134(6):939–948. doi: 10.1097/ALN.0000000000003763. PMID: 33857295.
- Rozental O, Cushing MM, Shander A, Isbister JP, Lasocki S, Meybohm P, et al. Penny-wise and pound-foolish: the challenges of preoperative anaemia management. *Br J Anaesth*. 2023 May 25;S0007-0912(23)00231-3. doi: 10.1016/j.bja.2023.04.038. Epub ahead of print. PMID: 37244835.
- Kei T, Mistry N, Curley G, Pavenski K, Shehata N, Tanzini RM, et al. Efficacy and safety of erythropoietin and iron therapy to reduce red blood cell transfusion in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2019 Jun;66(6):716–731. English. doi: 10.1007/s12630-019-01351-6. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30924000.
- Cho BC, Serini J, Zorrilla-Vaca A, Scott MJ, Gehrie EA, Frank SM, Grant MC. Impact of Preoperative Erythropoietin on Allogeneic Blood Transfusions in Surgical Patients: Results From a Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2019 May;128(5):981–992. doi: 10.1213/ANE.0000000000004005. PMID: 30649068.
- di Girolamo G, Keller GA, Beider L, González CD, González Bagnes MF, González E, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of three products of epoetin alfa as single subcutaneous dose in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*. 2023 Jun;37(3):651–662. doi: 10.1111/fcp.12869. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36639980.
- Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):233–248. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32594-0. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33285139.
- Tan GM, Guinn NR, Frank SM, Shander A. Proceedings From the Society for Advancement of Blood Management Annual Meeting 2017: Management Dilemmas of the Surgical Patient-When Blood Is Not an Option. *Anesth Analg*. 2019 Jan;128(1):144–151. doi: 10.1213/ANE.0000000000003478. PMID: 29958216.
- Shander A, Corwin HL, Meier J, Auerbach M, Bisbe E, Blitz J, et al. Recommendations From the International Consensus Conference on Anemia Management in Surgical Patients (ICCAMS). *Ann Surg*. 2023 Apr 1;277(4):581–590. doi: 10.1097/SLA.0000000000005721. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36134567; PMCID: PMC9994846.
- Slipac J. Předoperační anémie: výskyt, příčiny, následky, diagnostika a léčba. *Prakt Lék*. 2018;98(3):99–103.

23. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017 Feb;72(2):233-247. doi: 10.1111/anae.13773. Epub 2016 Dec 20. PMID: 27996086.
24. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020 May;105(5):1232-1239. doi: 10.3324/haematol.2019.220830. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31413088; PMCID: PMC7193469.
25. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Girelli D, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: An Updated Review of Its Clinical Efficacy for the Treatment of Iron Deficiency. *Pharmaceuticals* (Basel). 2023 Jun 6;16(6):847. doi: 10.3390/ph16060847. PMID: 37375794; PMCID: PMC10305423.
26. Spahn DR, Muñoz M, Klein AA, Levy JH, Zacharowski K. Patient Blood Management: Effectiveness and Future Potential. *Anesthesiology*. 2020 Jul;133(1):212-222. doi: 10.1097/ALN.0000000000003198. PMID: 32108683.
27. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM, et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2019 Jun 1;393(10187):2201-2212. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32555-8. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31036337.
28. Kietiaibi S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Baraszkas G, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol*. 2023 Apr 1;40(4):226-304. doi: 10.1097/EJA.0000000000001803. PMID: 36855941.
29. Šlipac J. Bezkrvní medicína. 2. aktualizované vydání. Praha: Triton; 2011. ISBN 978-80-7387-465-0.
30. Patel PA, Fabbro M 2nd. Expanding the Utilization of Acute Normovolemic Hemodilution. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Jul;34(7):1761-1762. doi: 10.1053/j.jvca.2020.03.030. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32359709.
31. Shander A, Brown J, Licker M, Mazer DC, Meier J, Ozawa S, Tibi PR, Van der Linden P, Prielman S. Standards and Best Practice for Acute Normovolemic Hemodilution: Evidence-based Consensus Recommendations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Jul;34(7):1755-1760. doi: 10.1053/j.jvca.2020.01.019. Epub 2020 Jan 17. PMID: 32127266.
32. Neef V, Vo L, Herrmann E, Triphaus C, Judd L, Winter A, et al. The association between intraoperative cell salvage and red blood cell transfusion in cardiac surgery - an observational study in a patient blood management centre. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2021;53(1):1-9. doi: 10.5114/ait.2021.103735. PMID: 33625822; PMCID: PMC10158449.
33. Carroll C, Young F. Intraoperative cell salvage. *BJA Educ*. 2021 Mar;21(3):95-101. doi: 10.1016/j.bjae.2020.11.007. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33664978; PMCID: PMC7892352.
34. Wu WW, Zhang WY, Zhang WH, Yang L, Deng XQ, Ou MC, et al. Survival analysis of intraoperative blood salvage for patients with malignancy disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2019 Jul;98(27):e16040. doi: 10.1097/MD.00000000000016040. PMID: 31277097; PMCID: PMC6635293.
35. Kumar N, Tan JYH, Chen Z, Ravikumar N, Milavec H, Tan JH. Intraoperative cell-salvaged autologous blood transfusion is safe in metastatic spine tumour surgery: early outcomes of prospective clinical study. *Eur Spine J*. 2023 May 16. doi: 10.1007/s00586-023-07768-4. Epub ahead of print. PMID: 37191676.
36. Kulkarni S, Parina R, Henderson R, Derek E, Selby T, Kwon Y, et al. Transfusion-free Strategies in Liver and Pancreatic Surgery: A Predictive Model of Blood Conservation for Transfusion Avoidance in Mainstream Populations. *Ann Surg*. 2023 Mar 1;277(3):469-474. doi: 10.1097/SLA.0000000000005757. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36538643.
37. Aijitink VJ, Rutten VC, Meijer BEM, de Jong R, Isaac JL, Polak WG, et al. Safety of Intraoperative Blood Salvage During Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2022 Aug 1;276(2):239-245. doi: 10.1097/SLA.0000000000005476. Epub 2022 Jul 6. PMID: 36036990; PMCID: PMC9259047.
38. Shah A, Palmer AJR, Klein AA. Strategies to minimize intraoperative blood loss during major surgery. *Br J Surg*. 2020 Jan;107(2):e26-e38. doi: 10.1002/bjs.11393. PMID: 31903592.
39. Ševčíková S, Durila M, Vymazal T. Vliv infuzních roztoků na krevní srážlivost. *Anest intenziv Med*. 2018;29(5):258-264.
40. Jonáš J, Durila M, Blahýnková M, Vymazal T. Využití rotační tromboelastometrie v perioperační medicíně a její porovnání se standardními koagulačními testy. *Anest intenziv Med*. 2020;31(5):238-245.
41. Porter SB, White LJ, Osagiede O, Robards CB, Spaulding AC. Tranexamic Acid Administration Is Not Associated With an Increase in Complications in High-Risk Patients Undergoing Primary Total Knee or Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Case-Control Study of 38,220 Patients. *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):45-51.e3. doi: 10.1016/j.arth.2019.08.015. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31522854.
42. Lošťák J, Gallo J, Večeřa M, Špička J, Langová K. Lokální aplikace kyseliny tranexamové u TEP klyče snižuje krevní ztráty a spotřebu krevních transfuzí [Local Application of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty Decreases Blood Loss and Consumption of Blood Transfusion]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2017;84(4):254-262. Czech. PMID: 28933328.
43. Mohinani A, Patel S, Tan V, Kartika T, Olson S, DeLoughery TG, Shatzel J. Desmopressin as a hemostatic and blood sparing agent in bleeding disorders. *Eur J Haematol*. 2023 May;110(5):470-479. doi: 10.1111/nejh.13930. Epub 2023 Feb 12. PMID: 36656570; PMCID: PMC10073345.
44. Kandane-Rathnayake RK, Isbister JP, Zatta AJ, Aoki NJ, Cameron P, Phillips LE; Australasian and New Zealand Haemostasis Registry Steering Committee. Use of recombinant activated factor VII in Jehovah's Witness patients with critical bleeding. *ANZ J Surg*. 2013 Mar;83(3):155-60. doi: 10.1111/j.1445-2197.2012.06285.x. Epub 2012 Oct 4. PMID: 23035873.
45. Fischer DP, Zacharowski KD, Meybohm P. Savoring every drop - vampire or mosquito? *Crit Care*. 2014 May 21;18(3):306. doi: 10.1186/cc13884. PMID: 25032998; PMCID: PMC4056661.
46. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, Butcher A, Gómez-Ramírez S, Khalafallah AA, et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia*. 2018 Nov;73(11):1418-1431. doi: 10.1111/anae.14358. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30062700; PMCID: PMC6686161.
47. Bolliger D, Erb JM, Tanaka KA. Caring for Jehovah's Witness Patients Undergoing Complex Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023 Apr;37(4):519-521. doi: 10.1053/j.jvca.2022.12.029. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36681527.
48. Blatný J, Bláha J, Cvachovec K, Černý V, Fírent J, Kubis P, et al. Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči. *Česko-slovenský mezioborový doporučený postup. Anest intenziv Med*. 2017;28(4):263-269.
49. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoeu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023 Mar 1;27(1):80. doi: 10.1186/s13054-023-04327-7. PMID: 36859355; PMCID: PMC9977110.
50. Chang R, Kerby JD, Kalkwarf KJ, Van Belle G, Fox EE, Cotton BA, et al; PROPPR Study Group. Earlier time to hemostasis is associated with decreased mortality and rate of complications: Results from the Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratio trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019 Aug;87(2):342-349. doi: 10.1097/TA.0000000000002263. PMID: 31349348; PMCID: PMC6771437.
51. Lilienstein JT, Davis JW, Kochubey M, Garcia L, Kaups KL, Sue LP, Dirks RC. Does auto-transfusion from a contaminated trauma laparotomy field increase the risk of complications? *Am J Surg*. 2022 May;223(5):988-992. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.10.006. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34657721.
52. Waters JH. Cell salvage in trauma. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021 Aug 1;34(4):503-506. doi: 10.1097/AO.0000000000001014. PMID: 34074882.
53. Casu S. Simplified threshold algorithm for the management of trauma-induced hemorrhage without viscoelastic testing. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2021 Jul 16;6(1):e000779. doi: 10.1136/tsaco-2021-000779. PMID: 34337159; PMCID: PMC8287615.
54. Patel PA, Wyrobek JA, Butwick AJ, Pivalizza EG, Hare GMT, Mazer CD, Goobie SM. Update on Applications and Limitations of Perioperative Tranexamic Acid. *Anesth Analg*. 2022 Sep 1;135(3):460-473. doi: 10.1213/ANE.0000000000006039. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35977357.
55. Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, Neef V, Schlesinger T, Kranke P, et al. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Surg*. 2021 Apr 14;156(6):e210884. doi: 10.1001/jamasurg.2021.0884. Epub ahead of print. PMID: 33851983; PMCID: PMC8047805.
56. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llaú JV, et al; Spanish Expert Panel on Alternatives to Allogeneic Blood Transfusion. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the „Seville Document“. *Blood Transfus*. 2013 Oct;11(4):585-610. doi: 10.2450/2013.0029-13. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23867181; PMCID: PMC3827405.
57. Blatný J. Krvácení a jeho léčba – (nejen) hematologický problém. *Interní Med*. 2009;11(3):120-122.
58. Beverina I, Ranzin, M. A synchronized approach between emergency department and anemia clinic to intravenous iron treatment for very severe (Hb <7.0 g/dL) and extreme (<5.0 g/dL) iron-deficiency anemia: short-, medium- and long-term efficacy and safety analysis. *Blood Transfus*. 2023 May;21(3):235-239. doi: 10.2450/2023.0199-22. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36795347; PMCID: PMC10159800.
59. Posluszny JA Jr, Napolitano LM. How do we treat life-threatening anemia in a Jehovah's Witness patient? *Transfusion*. 2014 Dec;54(12):3026-34. doi: 10.1111/trf.12888. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25330835.
60. Olausson A, Bade-Boon J, Fitzgerald MC, Mitra B. Management of injured patients who were Jehovah's Witnesses, where blood transfusion may not be an option: a retrospective review. *Vox Sang*. 2018 Apr;113(3):283-289. doi: 10.1111/vox.12637. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29392737.
61. Shander A, Javidrooz M, Gianatiempo C, Gandhi N, Lui J, Califano F, et al. Outcomes of Protocol-Driven Care of Critically Ill Severely Anemic Patients for Whom Blood Transfusion Is Not an Option. *Crit Care Med*. 2016 Jun;44(6):1109-15. doi: 10.1097/CCM.0000000000001599. PMID: 26807684.
62. Sanchez IF, Lee HY, Lee JM. Successfully Managing Severe Anemia in a Trauma Patient Who Refused Blood Transfusion: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2023 Oct 12;24:e940326. doi: 10.12659/AJCR.940326. PMID: 37822074; PMCID: PMC10584198.
63. Ray JG, Davidson A, Berger H, Dayan N, Park AL. Haemoglobin levels in early pregnancy and severe maternal morbidity: population-based cohort study. *BJOG*. 2020 Aug;127(9):1154-1164. doi: 10.1111/1471-0528.16216. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32175668.
64. Pařízek A, Binder T, Bláha J, a kol. Diagnostika a léčba peripartálního život ohrožujícího krvácení. *Česko-slovenský mezioborový konsenzus. Čes Gynek*. 2018;83(2):151-158.

65. Nguyen TN, Boyd ME. Bloodless Management of Postpartum Hemorrhage and Jehovah's Witnesses. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019 Jun;41(6):743-744. doi: 10.1016/j.jogc.2019.03.020. PMID: 31126430.
66. Matsunaga S, Takai Y, Seki H. Fibrinogen for the management of critical obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Jan;45(1):13-21. doi: 10.1111/jog.13788. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30155944; PMCID: PMC6585962.
67. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017 May 27;389(10084):2105-2116. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4. Epub 2017 Apr 26. Erratum in: *Lancet.* 2017 May 27;389(10084):2104. PMID: 28456509; PMCID: PMC5446563.
68. Sentilhes L, Sénat MV, Le Lous M, Winer N, Rozenberg P, Kayem G, et al; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Cesarean Delivery. *N Engl J Med.* 2021 Apr 29;384(17):1623-1634. doi: 10.1056/NEJMoa2028788. PMID: 33913639.
69. Hofer S, Blaha J, Collins PW, Ducloy-Bouthors AS, Guasch E, Labate F, et al. Haemostatic support in postpartum haemorrhage: A review of the literature and expert opinion. *Eur J Anaesthesiol.* 2023 Jan 1;40(1):29-38. doi: 10.1097/EJA.0000000000001744. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36131564; PMCID: PMC9794135.
70. Surbek D, Vial Y, Girard T, Breymann C, Bencaiova GA, Baud D, et al. Patient blood management (PBM) in pregnancy and childbirth: literature review and expert opinion. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Feb;301(2):627-641. doi: 10.1007/s00404-019-05374-8. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31728665; PMCID: PMC7033066.
71. Liu Y, Li X, Che X, Zhao G, Xu M. Intraoperative cell salvage for obstetrics: a prospective randomized controlled clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Aug 7;20(1):452. doi: 10.1186/s12884-020-03138-w. PMID: 32767971; PMCID: PMC7412832.
72. Sullivan IJ, Ralph CJ. Obstetric intra-operative cell salvage: a review of an established cell salvage service with 1170 re-infused cases. *Anaesthesia.* 2019 Aug;74(8):976-983. doi: 10.1111/anae.14630. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30912123.
73. Zeybek B, Childress AM, Kilic GS, Phelps JY, Pacheco LD, Carter MA, Borahay MA. Management of the Jehovah's Witness in Obstetrics and Gynecology: A Comprehensive Medical, Ethical, and Legal Approach. *Obstet Gynecol Surv.* 2016 Aug;71(8):488-500. doi: 10.1097/OGX.0000000000000343. PMID: 27526872; PMCID: PMC4991563.
74. Muñoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS, Bonnet MP, De Robertis E, Fornet I, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus.* 2019 Mar;17(2):112-136. doi: 10.2450/2019.0245-18. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30865585; PMCID: PMC6476742.
75. Roman MA, Abbasciano RG, Pathak S, Oo S, Yusoff S, Wozniak M, Qureshi S, Lai FY, Kumar T, Richards T, Yao G, Estcourt L, Murphy GJ. Patient blood management interventions do not lead to important clinical benefits or cost-effectiveness for major surgery: a network meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2021 Jan;126(1):149-156. doi: 10.1016/j.bja.2020.04.087. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32620259; PMCID: PMC7844348.
76. Faraoni D, Gross I, Shander A. Network meta-analysis of isolated patient blood management interventions leads to uncertain interpretation. Comment on *Br J Anaesth.* 2020; *Br J Anaesth.* 2021 Jan;126(1):e1-e2. doi: 10.1016/j.bja.2020.07.021. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32838981.
77. Trentino KM, Spahn DR, Mace HS, Gombotz H, Hofmann A. Is patient blood management cost-effective? Comment on *Br J Anaesth.* 2020. *Br J Anaesth.* 2021 Jan;126(1):e7-e9. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.003. Epub 2020 Sep 26. PMID: 32988601.
78. Javidrooz M, Hardy JF, Ozawa S. Patient blood management interventions lead to important benefits for major surgery. Comment on *Br J Anaesth.* 2020. *Br J Anaesth.* 2021 Jan;126(1):e4-e5. doi: 10.1016/j.bja.2020.10.009. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33187634.