

Diagnostika a liečba život ohrozujúceho krvácania u dospelých pacientov v intenzívnej a perioperačnej starostlivosti

Jan Blatný, Jan Bláha, Karel Cvachovec, Vladimír Černý, Jozef Firment, Peter Kubisz, Jan Kvasnička, Jiří Masopust, Miroslav Penka, Peter Salaj, Ján Staško, Roman Záhorec, Ivana Zýková

Anestéziol. intenzívna med., 2017; 6(2): 66–70

1. ÚVOD

V predložennom dokumente sú uvedené odporúčania na liečbu život ohrozujúceho krvácania (skrátka ŽOK) u dospelých pacientov, kde k ŽOK prichádza v dôsledku polytraumy alebo v súvislosti s chirurgickým či iným intervenčným výkonom. Jednotlivé odporúčania vychádzajú z dostupných publikovaných odborných zdrojov k danej problematike a odborných názorov členov ustanovenej pracovnej skupiny/autorského kolektívu. Implementácia v texte formulovaných odporúčaní musí byť v klinickej praxi vždy zvažovaná v aktuálnom klinickom kontexte podľa klinického stavu pacienta z pohľadu pomeru prínosu a rizika jednotlivých konkrétnych postupov. Dokument nenahrádza základné odborné zdroje danej problematiky a neuvádza povinnosti zdravotníckych pracovníkov určené inými zákonnými či profesijnými normami.

Metodológia formulácie jednotlivých odporúčaní

Klasifikácia stupňov odporúčení (tzv. „grading“) vychádza z metodiky systému GRADE (www.gradeworkinggroup.org). V dokumente uvedený „grading“ je v korešpondujúcich častiach textu prevzatý z publikovaných prác: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition (*Crit Care*. 2016 Apr 12; 20:100) a Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology (*Eur J Anaesthesiol*. 2013 Jun;30(6):270–382). Stupeň odporúčenia formulovaný pracovnou skupinou je označený symbolom „S“.

Klasifikácia podľa úrovne a kvality publikovaných prác:

0 = „odporúčenie nie je možné formulovať“

1 = „silné odporúčenie“ (postup alebo intervencia sú odporúčané)

2 = „slabé odporúčenie“ (postup alebo intervencia sú na zváženie)

Klasifikácia podľa odborných názorov a skúseností jednotlivých členov pracovnej skupiny:

1 = „silné odporúčenie“ (postup alebo intervencia sú odporúčané)

2 = „slabé odporúčenie“ (postup alebo intervencia sú na zváženie pomeru prínosu/rizika)

Sila dôkazov

A = vysoká sila dôkazov (kvalitné randomizované klinické štúdie)

B = stredná sila dôkazov (randomizované klinické štúdie s určitými obmedzeniami alebo vysokokvalitné observačné štúdie)

C = nízka sila dôkazov (observačné štúdie, ka-
zuistiky)

2. ZÁKLADNÉ VÝCHODISKÁ

2.1. Charakteristika život ohrozujúceho krvácania

- strata určitého objemu krvi za časovú jednotku, napr.:
 - strata celého objemu krvi v priebehu 24 hodín (u dospelého človeka ekvivalent cca 10 transfúzných jednotiek erytrocytov), alebo
 - strata 50 % objemu krvi v priebehu 3 hodín, alebo
 - pokračujúce krvné straty presahujúce objem 150 ml/min
- krvná strata v lokalizácii vedúcej k ohrozeniu životných funkcií (napr. krvácanie do CNS)
- prítomnosť klinických/laboratórnych známkok tkanivovej hypoperfúzie v priebehu krvácania

2.2. Faktory determinujúce závažnosť krvácania

- primárna príčina/zdroj krvácania
- stav hemokoagulačného systému organizmu
- rýchlosť a/alebo veľkosť krvnej straty
- počet podaných jednotiek transfúzných prípravkov a/alebo krvných derivátov

- prítomnosť klinických a/alebo laboratórnych známkok tkanivovej hypoperfúzie a/alebo známkok poruchy orgánových funkcií

3. ODPORÚČENIA A KLINICKÉ POZNÁMKY

3.1. Základné ciele liečby

- identifikácia zdroja krvácania a jeho ošetrovanie v čo najkratšom možnom čase
- náhrada cirkulujúceho objemu krvi
- skorá a cielená liečba hemokoagulačnej poruchy
- podpora/náhrada orgánových funkcií
- prevencia recidívy ŽOK a možných komplikácií súvisiacich s liečbou koagulačnej poruchy

3.2. Organizácia liečebno-preventívnej starostlivosti a kontrola kvality

3.2.1.

Odporúčame vypracovanie lokálneho formalizovaného protokolu /štandardu pre dospelých pacientov so ŽOK. (1C)

3.2.2.

Odporúčame definovanie lokálnych inštitucionálnych indikátorov kvality diagnostiky a liečby pre ŽOK a ich pravidelné formalizované hodnotenie. (1)^S

3.3. Diagnostika a monitoring krvácania

3.3.1.

U všetkých pacientov so ŽOK odporúčame štruktúrovaný diagnostický prístup s cieľom zistiť základnú charakteristiku pacienta na formulovanie diagnosticko-liečebného plánu. (2)^S

Príklad štruktúrovaného prístupu u pacienta so ŽOK na určenie liečebného plánu:

- Je možné určiť zdroj krvácania? Odkiaľ pacient krváca?
- Je možné ošetrovanie zdroja krvácania (chirurgický výkon, embolizácia tepny, sklerotizácia varixov a pod.)

- Sú prítomné laboratórne známky koagulopatie? Ak áno, tak aké?
- Má pacient ešte iné ochorenie, ktoré ovplyvňuje funkciu koagulačného systému (napr. hepatopatia, urémia, trombocytopenia a pod.)?
- Aká je farmakologická anamnéza pacienta? Môže ovplyvniť hemokoagulačný systém chronická medikácia pacienta?

3.3.2.

Pri každej závažnej odchýlke od základných fyziologických funkcií a/alebo inak nevysvetliteľnej prítomnosti klinických alebo laboratórnych známk tkanivovej hypoperfúzie odporúčame zvažovať akútne krvácanie ako jednu z možných príčin zhoršenia klinického stavu. (1)[§]

Klinická poznámka: Medzi najčastejšie skryté rozpoznateľné príčiny ŽOK patrí krvácanie do dutiny brušnej/retroperitonea, krvácanie do dutiny hrudnej a krvácanie v oblasti panvy.

3.3.3.

Na posúdenie rozsahu krvácania a závažnosti šoku odporúčame priebežne sledovať sérovú hladinu laktátu a/alebo deficit báz. (1B)

3.3.4.

Odporúčame hodnotiť nízku iniciálnu koncentráciu hemoglobínu ako ukazovateľ ťažkého krvácania spojeného s koagulopatiou. (1B)

Na posúdenie závažnosti a dynamiky krvácania odporúčame opakované kontroly hodnoty hemoglobínu. (1B)

3.3.5.

Odporúčame rutinne a včas vykonávať opakované vyšetrenia a stanovenia hemokoagulačných parametrov: PT, aPTT, koncentrácie fibrinogénu a počtu trombocytov. (1C)

3.3.6.

Ak sú dostupné, na identifikáciu koagulačnej poruchy odporúčame používať viskoelastometrické metódy. (1)[§]

3.3.7.

Na zhodnotenie závažnosti krvácania a poruchy krvnej zrážanlivosti odporúčame uprednostňovať klinický stav pred výsledkami laboratórnych vyšetrení. (1)[§]

Klinická poznámka: Prítomnosť normálnych laboratórnych hodnôt krvného zrážania nevylučuje rozvoj ŽOK.

3.4. Kontrola krvácania

3.4.1.

U všetkých pacientov so ŽOK odporúčame ako prioritu vykonanie liečebných postupov s cieľom dosiahnutia ošetrovania príčiny krvácania. (1A)

3.4.2.

U všetkých pacientov so ŽOK navrhujeme zväziť možnosť a vykonateľnosť ošetrovania lokalizovaného zdroja krvácania metódami intervenčnej rádiológie, ak sú dostupné. (2)[§]

3.4.3.

U pacientov so ŽOK v dôsledku polytraumy odporúčame ako prioritu vykonať postupy k ošetrovaniu zdroja krvácania. (1A)

3.4.4.

U všetkých pacientov so ŽOK v dôsledku otvoreného poranenia končatiny odporúčame na zastavenie krvácania dočasné použitie turniketu. (1B)

Klinická poznámka: Použitie turniketu má byť obmedzené na čo najkratší možný čas.

3.5. Optimalizácia tkanivovej oxygenácie a systémovej homeostázy

3.5.1.

U pacientov podstupujúcich plánovaný chirurgický/intervenčný výkon s vysokým rizikom ŽOK odporúčame predoperačné zaistenie vnútrožilového prístupu do krvného riečiska, ktoré je primerané povahe a rozsahu výkonu a súvisí s mierou rizika ŽOK. Za minimálne zaistenie považujeme dve periférne žilové kanyly s priesvitom 16G. (1)[§]

3.5.2.

U pacientov so ŽOK a hypotenziou odporúčame začať s neodkladnou tekutinovou resuscitáciou. (1A)

Na začatie tekutinovej resuscitácie odporúčame použiť balansované infúzne roztoky kryštaloidov. (1B)[§]

3.5.3.

Použitie syntetických koloidov v tekutinovej resuscitácii u pacientov so ŽOK odporúčame vyhradiť pre situácie, kde sú kryštaloidné roztoky považované za nedostačujúce na dosiahnutie a/alebo udržanie hemodynamických cieľov obehovej resuscitácie. (1)[§]

3.5.4.

Pri použití syntetických koloidov odporúčame uprednostňovať balansované roztoky želatíny. (2)[§]

3.5.5.

Do času dosiahnutia kontroly zdroja krvácania odporúčame (okrem pacientov so súčasným poranením mozgu) u pacientov so ŽOK usilovať sa o cieľový systolický tepnový tlak v pásme 11 – 12 kPa (80 – 90 mmHg). (1C)

3.5.6.

U pacientov so známami hemoragického šoku a súčasným poranením mozgu odporúčame udržiavať stredný artériový tlak vyššie 11 kPa (MAP nad 80 mmHg). (1C)

3.5.7.

Nasadenie vazopresorov a/alebo inotropík odporúčame pri nemožnosti dosiahnuť hemodynamické ciele obehovej resuscitácie len pomocou infúzií tekutinami. (2C)

3.6. Liečba koagulopatie a postupy na obnovenie a podporu krvného zrážania

3.6.1.

Na identifikáciu typu koagulačnej poruchy a jej liečbu odporúčame spoluprácu s hematológom, ak je táto možnosť a spolupráca dostupná. (2)[§]

3.6.2.

Odporúčame monitorovať koaguláciu a začať s opatreniami na úpravu hemokoagulácie, čo najskôr a neodkladne. (1C)

3.6.3.

Na dosiahnutie/obnovenie účinnosti endogénnych hemostatických mechanizmov a liečebných postupov podpory hemokoagulácie odporúčame maximálne možnú korekciu hypotermie, metabolickej acidózy, hemodilúcie a sérovej hladiny ionizovaného kalcia. (1)[§]

3.6.4.

Odporúčame skorú aplikáciu postupov na prevenciu hypotermie a udržanie normotermie. (1C)

3.6.5.

Odporúčame monitorovať a udržiavať sérovú hladinu ionizovaného kalcia v normálnom fyziologickom rozmedzí počas masívnej transfúznej liečby. (1C)

3.6.6.

V úvodnej etape liečby pacientov so ŽOK odporúčame použitie jedného alebo dvoch nasledujúcich postupov:

- a) použitie jednotiek čerstvej mrazenej plazmy (ČMP) v pomere k jednotkám erytrocytových transfúzných prípravkov erytrocytovej masy (ERM) aspoň 1 : 2 (1B),

- b) podanie fibrinogénu a erytrocytovej masy (ERM) podľa ich aktuálnych hodnôt a koncentrácií. (1C)

Fibrinogén a transfúzne prípravky s obsahom fibrinogénu

3.6.7.

Podanie koncentráту fibrinogénu odporúčame u pacientov so ŽOK pri poklese jeho koncentrácie pod 1,5 – 2 g/l a/alebo pri náleze funkčného deficitu zisteného viskoelastometrickými metódami. (1C)

Klinická poznámka: Hladiny fibrinogénu < 1 g/l môžu viesť k spontánnemu krvácaniu.

3.6.8.

Pri nemožnosti monitorovania hladiny fibrinogénu a predpokladu jeho nízkej koncentrácie odporúčame podanie koncentrátu fibrinogénu u pacientov so ŽOK čo najskôr aj bez znalosti jeho hladiny, zvlášť ak je nízky hematokrit a koncentrácia hemoglobínu. (1)[§]

3.6.9.

U pacientov so ŽOK odporúčame ako iniciálnu dávku najmenej 50 mg/kg telesnej hmotnosti (alebo ekvivalent pri použití transfúzných prípravkov so zvýšeným obsahom fibrinogénu. (1C)

3.6.10.

Pri nedostupnosti koncentrátu fibrinogénu odporúčame použiť transfúzny prípravok so zvýšeným obsahom fibrinogénu (napr. kryoproteín) v dávke odpovedajúcej 3 – 4 g fibrinogénu (najčastejšie cca 50 ml/kg t. hm. kryoproteínu). (2C)

Klinická poznámka: Kryoproteín okrem fibrinogénu obsahuje i faktory F VIII, von Willebrandov faktor, faktor XIII a fibronektín.

3.6.11.

Odporúčame udržiavať hladinu fibrinogénu najmenej 2 g/l u všetkých pacientov so ŽOK do času ošetrovania zdroja krvácania. (1)[§]

Klinická poznámka: Koncentrát fibrinogénu alebo kryoproteín nevyžadujú pri podávaní v rámci ŽOK zvlášť bezpečnostné opatrenia, okrem uvedených v SPC prípravku.

Antifibrinolytiká – kyselina tranexamová (TXA)

3.6.12.

U pacientov so ŽOK v súvislosti s mnohopočetnou traumou odporúčame podať čo najskôr tranexamovú kyselinu (TXA) v úvodnej dávke 1 g počas 10 minút a potom pokračovať infúzne v dávke 1,0 g v priebehu 8 hodín. Alternatívou je dávkovanie 20 – 25 mg/kg t. hm. (1A)

Klinická poznámka: Odporúčenie 1A sa týka len podania TXA u pacientov so ŽOK v súvislosti s polytraumou a nemožno ho univerzálne aplikovať na pacientov s odlišnou etiológiou ŽOK.

3.6.13.

Pri nemožnosti podať TXA do 3 hodín od vzniku ŽOK neodporúčame rutinné podávanie bez dôkazu prítomnosti hyperfibrinolýzy. (2)[§]

3.6.14.

Po ošetrovaní zdroja krvácania a jeho zastavení bez dokázanej prítomnosti hyperfibrinolýzy podanie TXA nie je indikované. (1)[§]

Erytrocytový transfúzny prípravok – erytrocytová masa (ERM)

3.6.15.

Po ošetrovaní zdroja krvácania odporúčame podávať ERM na dosiahnutie cieľovej hodnoty hemoglobínu v pásme 70 – 90 g/l. (1C)

3.6.16.

U pacientov so ŽOK odporúčame cieľovú hodnotu hemoglobínu individualizovať s ohľadom na obehovú stabilitu, anamnézu, komorbidity a odhadovanú orgánovú rezervu. (1)[§]

Klinická poznámka: Z vyššej cieľovej hodnoty hemoglobínu môžu mať pravdepodobne prospech pacienti so zníženou orgánovou rezervou.

3.6.17.

Odporúčame podávanie deleukotizovaných erytrocytov vo forme ERM, ak je táto možnosť dostupná. (1)[§]

Čerstvá mrazená plazma (ČMP)

3.6.18.

Podávanie ČMP odporúčame v situáciách ŽOK, keď:

- sú súčasne prítomné laboratórne známky poruchy koagulácie, korigovateľné podaním ľudskej plazmy (1C),
- nemáme možnosť bližšej identifikácie typu a/alebo príčiny koagulačnej poruchy (1)[§],
- nie sú k dispozícii koncentráty faktorov protrombínového komplexu alebo ich podanie je považované za nevýhodné (1B)[§],
- nie je indikované podávanie niektorého z koncentrátov koagulačných faktorov (1B).

3.6.19.

V prípade podania transfúzie ČMP u pacientov so ŽOK odporúčame iniciálnu dávku najmenej 15 ml/kg telesnej hmotnosti. (1C)

3.6.20.

Ak je nutné pokračovať v podávaní transfúzií ČMP a ERM, odporúčame používať pomer transfúzných jednotiek ČMP k ERM optimálne 1 : 2. (2C)

Trombocyty

3.6.21.

U pacientov so ŽOK odporúčame podávanie trombocytov na dosiahnutie cieľovej hodnoty minimálne 50 x 10⁹/l, pri traume (a úrazoch mozgu) odporúčame minimálnu cieľovú hodnotu 100 x 10⁹/l. (1C)

3.6.22.

U pacientov so ŽOK alebo intrakraniálnym krvácaním, ktorí sú súčasne na antiagregačnej terapii, odporúčame podanie transfúzie trombocytov. (2C)

3.6.23.

Po transfúzii trombocytov odporúčame kontrolné vyšetrenie krvného obrazu a počtu trombocytov a/alebo viskoelastometrické vyšetrenie krvnej zrážanlivosti, ak je toto dostupné. (2C)

Klinická poznámka: Jeden doštičkový koncentrát z aferézy zvýši počet trombocytov približne o 20 – 25 x 10⁹/l.

Koncentrát faktorov protrombínového komplexu (PCC)

3.6.24.

Podanie protrombínového komplexu (PCC) odporúčame u pacientov so ŽOK a) liečených antagonistami vitamínu K, alebo b) ak je predpoklad deficitu faktorov nachádzajúcich sa v PCC. (1)[§]

3.6.25.

Pred podaním PCC odporúčame vždy posúdiť pomer prínosu a rizika podaním prípravku s ohľadom na aktuálny klinický kontext a možné komplikácie súvisiace s podaním PCC. (1)[§]

3.6.26.

Pri podaní PCC u pacientov so ŽOK odporúčame iniciálnu dávku 25 – 50 U/kg telesnej hmotnosti. (2C)

Rekombinovaný aktivovaný faktor VII (rFVIIa)

3.6.27.

Použitie rFVIIa u pacientov so ŽOK patrí do kategórie tzv. off-label použitia. Vnútrožilovú aplikáciu rFVIIa odporúčame u pacientov so ŽOK pri zlyhaní správne indikovaných a vykonaných štandardných postupov zastavenia krvácania. (2C)

3.6.28.

Podanie rFVIIa u pacientov s traumatickým vnútrolebečným krvácaním nie je podľa súčasného stavu vedeckého poznania spojené ani s prínosom, ale ani s rizikom pre pacienta.

Klinické poznámky:

- a) Za štandardné postupy v kontexte odporúčenia 3.6.27 považujeme postupy založené na primeranej substitučnej liečbe, uvedené v tomto odporúčení, s výnimkou podania rFVIIa.
- b) Predpoklady maximálnej účinnosti podania rFVIIa sú:
 - fibrinogén > 1 g/l
 - koncentrácia hemoglobínu > 60 – 70 g/l
 - počet trombocytov > 50 x 10⁹/l
 - pH > 7,2
 - normotermia
 - normokalcémia
- c) Nesplnenie vyššie uvedených predpokladov maximálnej účinnosti podanie dávky rFVIIa nevyklučuje.
- d) Aplikácia rFVIIa môže niesť zvýšené riziko trombózy, hoci u pacientov s polytraumou zvýšené riziko trombembolickej choroby spojené s podávaním rFVIIa nebolo preukázané.

3.6.29.

V prípade, že je rozhodnuté o podaní rFVIIa, odporúčaná úvodná dávka činí 90 – 100 µg/kg. (1)[§]

3.6.30.

Pri pokračujúcom krvácaní, správnom vykonaní štandardných postupov a po vyhodnotení klinickej účinnosti podaného rFVIIa odporúčame opakované podávanie rovnakej dávky rFVIIa v 2 – 4-hodinových intervaloch. (2)[§]

Faktor XIII (FXIII)

3.6.31.

Súčasný stav vedeckého poznania neumožňuje formulovať žiadne odporúčania týkajúce sa podávania FXIII u dospelých pacientov, kde k ŽOK prišlo následkom polytraumy alebo v súvislosti s chirurgickým či iným intervenčným výkonom. European Society of Anesthesiology (ESA) vo svojom odporúčení z roku 2013 (referencia č. 2) odporúča podanie FXIII v situáciách difúzneho nezastaviteľného krvácania (ŽOK) pri dostatočnej koncentrácii fibrinogénu a dôkaze (alebo dôvodného predpokladu) nízkej stability krvného koagula a po vyčerpaní všetkých štandardných postupov uvedených v odporúčeníach ESA (2C).

3.6.32.

Odporúčame, aby podanie FXIII indikoval hematológ alebo sa na rozhodnutí o indikácii podieľal. (1)[§]

3.7. Liečba ŽOK u pacientov liečených priamymi inhibítormi faktora Xa alebo priamymi inhibítormi trombínu

3.7.1.

U pacientov so ŽOK a súčasne liečených perorálnymi inhibítormi faktora Xa (napr. rivaroxaban, apixaban, edoxaban) odporúčame vyšetriť a zistiť plazmatickú hladinu daného inhibítora. Ak nie je možné hladinu FXa zistiť, odporúčame konzultáciu hematológa. (2C)

3.7.2.

U pacientov so ŽOK a súčasne liečených perorálnymi inhibítormi faktora Xa odporúčame pri absencii špecifických antidot vnútrožilové podanie TXA v dávke 15 mg/kg (alebo 1,0 g) a podanie koncentráty faktorov protrombínového komplexu PCC v dávke 25 – 50 U/kg, v indikovaných prípadoch zvážiť podanie faktora rFVIIa. (2C)

3.7.3.

U pacientov so ŽOK a súčasne liečených perorálnymi inhibítormi trombínu (dabigatran) odporúčame laboratórne vyšetrenie plazmatickej hladiny dabigatranu. Ak nie je možné hladinu zistiť, odporúčame vykonať vyšetrenie trombínového testu a APTT na odhad prítomnosti dabigatranu. (2C)

3.7.4.

U pacientov so ŽOK a súčasne liečených dabigatranom odporúčame podanie špecifického antidota (idarucizumab) v dávke 5 g vnútrožilovo (1B). Ak nie je špecifické antidotum k dispozícii, odporúčame vnútrožilové podanie koncentráty protrombínového komplexu PCC v dávke 25 – 50 U/kg, v indikovaných prípadoch zvážiť podanie rFVIIa. V oboch prípadoch odporúčame kombinovať s vnútrožilovým podaním TXA v dávke 15 mg/kg alebo 1 g. (2C)

3.8. Prevencia komplikácií súvisiacich s liečbou hemokoagulačnej poruchy

3.8.1.

Čo najskôr po zastavení krvácania, dosiahnutí stability systémovej hemostázy a úprave homeostázy vnútorného prostredia, odporúčame začať s mechanickou tromboprofylaxiou hlbkovej žilovej trombózy. (2C)

3.8.2.

Odporúčame začať s farmakologickou tromboprofylaxiou hlbkovej žilovej trombózy v priebehu 24 hodín od zastavenia krvácania. (1B)

4. HLAVNÉ BODY ODPORÚČANÉHO POSTUPU

1. Pri každej závažnej odchýlke od základných fyziologických funkcií a/alebo inak nevysvetliteľnej prítomnosti klinických alebo laboratórnych známk tkanivovej hypoperfúzie odporúčame vždy uvažovať o krvácaní ako jednej z možných príčin zhoršenia klinického stavu.
2. Základné ciele liečby pacientov so ŽOK sú:
 - identifikácia zdroja krvácania a jeho ošetrenia v čo najkratšom možnom čase,
 - nahradenie cirkulujúceho objemu krvi,
 - podpora orgánových funkcií,
 - včasná a cielená liečba koagulačnej poruchy,
 - prevencia recidívy ŽOK a možných komplikácií súvisiacich s liečbou koagulačnej poruchy.
3. V diagnostike koagulopatie odporúčame používať i viskoelastometrické metódy, ak sú dostupné.
4. U pacientov so ŽOK v súvislosti s polytraumou odporúčame podať čo najskôr kyselinu tranexámovú.
5. Pri nemožnosti monitorovania koncentrácie fibrinogénu a predpokladu jeho nedostatočnej hladiny odporúčame podanie fibrinogénu u pacientov so ŽOK čo najskôr, a to aj bez znalosti jeho hladiny.

5. VYBRANÉ REFERENCIE

1. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer EA, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Spahn DR. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016 Apr 12;20:100.
2. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Görlinger K, Haas T, Imberger G, Jacob M, Lancé M, Llau J, Mallett S, Meier J, Rahe-Meyer N, Samama CM, Smith A, Solomon C, Van der Linden P, Wikkelsø AJ, Wouters P, Wyffels P. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from

the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013 Jun;30(6):270–382.

3. Siegal DM, Cuker A. Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding. *J Thromb Thrombolysis.* 2013 Apr;35(3):391–8.

4. Breuer G, Weiss DR, Ringwald J. 'New' direct oral anticoagulants in the perioperative setting. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014 Aug;27(4):409–19.

5. Aronis KN, Hylek EM. Who, when, and how to reverse non-vitamin K oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Feb;41(2):253–72.

6. Husted S, Verheugt FW, Comuth WJ. Reversal Strategies for NOACs: State of Development, Possible Clinical Applications and Future Perspectives. *Drug Saf.* 2016 Jan;39(1):5–13.

6. AUTORSKÝ KOLEKTÍV

Pracovná skupina

doc. MUDr. Bláha Jan, Ph.D. (Česká republika)

doc. MUDr. Blatný Jan, Ph.D. (Česká republika)

prof. MUDr. Cvachovec Karel, CSc., MBA (Česká republika)

prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM (Česká republika) – editor

doc. MUDr. Firment Jozef, Ph.D. (Slovenská republika)

prof. MUDr. Penka Miroslav, CSc. (Česká republika)

doc. MUDr. Záhorec Roman, CSc. (Slovenská republika)

Oponentská skupina

prof. MUDr. Kubisz Peter, DrSc. (Slovenská republika)

prof. MUDr. Kvasnička Jan, CSc. (Česká republika)

MUDr. Salaj Peter (Česká republika)

prof. MUDr. Staško Ján, PhD. (Slovenská republika)

MUDr. Zýková Ivana (Česká republika)

MUDr. Masopust Jiří (Česká republika)

7. ODBORNÉ SPOLOČNOSTI, KTORÉ SCHVÁLILI DOKUMENT

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP

Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

Česká hematologická společnost ČLS JEP

Slovenská spoločnosť anesteziológie a intenzívnej medicíny SLS

Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu Slovenskej lekárskej spoločnosti