



---

**TRANSFUSIOONRAVI JUHEND  
(I OSA).  
ÄGE VEREJOOKS JA  
TRANSFUSIOONRAVI;  
OPERATSIOONILE EELNEV  
PATSIENDI AMBULATOORNE  
JA PERIOPERATIIVNE  
KÄSITLUS**

**Eesti ravijuhend**

---

RJ-D/59.1-2022

## Ravijuhendi tööühma liikmed

Kadri Rohtla (juht)	Verepanga vanemarst, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Eesti Transfusioonmeditsiini Selts
Kerli Vijar	Anestesioloog, arst-õppejõud, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, Eesti Anestesioloogide Selts
Marko Murruste	Kirurg, vanemarst-õppejõud, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, Tartu Kirurgide Selts
Mari Punab	Hematoloog, arst-õppejõud, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, Eesti Hematoloogide Selts
Merike Toomik	Sisearst, AS Lõuna-Eesti Haigla, Eesti Sisearstide Ühendus
Polina Savitski	Verekabineti osakonnajuhataja, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, Eesti Transfusioonmeditsiini Selts
Renna Truus	Vereteenistuse arst, SA Tallinna Lastehaigla (kuni 30.09.2021 Ida-Tallinna Keskhaigla vereteenistuse juhtivarst), Eesti Transfusioonmeditsiini Selts
Angela Kalamees	Günekoloog, AS Ida-Tallinna Keskhaigla, Eesti Naistearstide Selts
Pille Lõmps	Peaspetsialist, Eesti Haigekassa

## Ravijuhendi sekretariaadi liikmed

Kairit Linnaste (juht)	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool
Elise Lätt	Arst-resident radioloogia erialal, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, Eesti Nooremartide Ühendus
Triin Paabo	Arst-resident hematoloogia erialal, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, Eesti Hematoloogide Selts, Eesti Nooremartide Ühendus
Liisa Saare	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool; lastearst, SA Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliinik

## Ravijuhendi metoodiline tugi

Kaja-Triin Laisaar	Ravijuhendite metoodikakonsultant, Tartu Ülikool
Kairit Linnaste	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool

**Soovituslik viitamine:** [Transfusioonravi juhend (I osa). Äge verejooks ja transfusioonravi; operatsioonile eelnev patsiendi ambulatoorne ja perioperatiivne käsitus.]. Eesti Haigekassa. [Ilumise aasta]

**Otsingusõnad:** transfusioonravi, ravijuhend

© Eesti Haigekassa 2022

[www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee)

Lastekodu 48, Tallinn 10113

[info@haigekassa.ee](mailto:info@haigekassa.ee)

ISBN 978-9916-608-46-3 (pdf)

ISBN 978-9916-608-45-6 (trükkis)

# Transfusioonravi juhend (I osa). Äge verejooks ja transfusioonravi; operatsioonile eelnev patsiendi ambulatoorne ja perioperatiivne käsitus

Eesti ravijuhend

---



---



RJ-D/59.1-2022

Ravijuhend on valminud vastavalt Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatule ([www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee)).


### Teadusliku tõenduse kvaliteet (Balslem 2011)

Kõrge	Võib olla väga kindel, et sekkumise tegelik mõju on väga lähedane uuringutes antud hinnangutele.
Mõõdukas	Võib olla mõõdukalt kindel, et sekkumise tegelik mõju on lähedane uuringutes antud hinnangutele, kuid see võib ka oluliselt erineda.
Madal	Ei saa olla kindel sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju võib hinnangutest oluliselt erineda.
Väga madal	Ei saa üldse kindel olla sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju on tõenäoliselt hinnangutest oluliselt erinev.

### Soovituse tugevus ja suund (Guyatt 2008)

<b>Tugev soovitus teha</b> 	Soovituse tugevus peegeldab seda, kui kindel võib olla, et sekkumisest saadav kasu ületab võimaliku kahju.  Soovituse tugevuse määravad järgmised tegurid: <ul style="list-style-type: none"><li>- soovitud ja soovimatu toime vahelise erinevuse suurus;</li><li>- teadusliku tõenduse kvaliteet;</li><li>- patsientide eelistuste varieeruvuse määr;</li><li>- ressursikulu.</li></ul>
<b>Soovitus pigem teha</b> 	Tugev soovitus antakse, kui on kindel, et enamik hästi informeeritud patsiente otsustaksid kõnealuse sekkumise kasuks.
<b>Soovitus pigem mitte teha</b> 	Nõrga soovitusel puhul on ette näha, et patsiendi suhtumine sekkumise valikusse sõltub isiklikest väärtustest ja eelistustest, ning arst peab olema kindel, et neid on arvestatud.
<b>Tugev soovitus mitte teha</b> 	Tugev soovitus on väljendatud sõnadega „tehke, kasutage“, nõrk soovitus väljenditega „võib teha, kaaluge tegemist“.

### Hea tava suunised

	Ravijuhend sisaldab suuniseid, mis põhinevad ravijuhendi töörühma liikmete kliinilisel kogemusel ja mis võivad olla praktikas abiks parima ravitulemuse saamisel.
---	---

# Sisukord

Lühendid	6
Mõisted	7
Sissejuhatus	9
Ravijuhendi koostamine	11
Ravijuhendi soovitude loetelu	13
Ravijuhendi soovitud koos tõenduse lühikokkuvõttega	19
Lisa 1. Algoritm rauavaeguse ja rauavaegusaneemia leidmiseks preoperatiivsel perioodil	50
Lisa 2. Invasiivsete protseduuride ja operatsioonide klassifikatsioon veritsusriski alusel	52
Lisa 3. Antitrombootiliste ravimite kasutamine plaanilises kirurgias ja erakorralises situatsioonis	78
Lisa 4. Verekomponentide spetsifikatsioonid	79
Lisa 5. Transfusioonravi vajava patsiendi käsitusalgoritm – perioperatiivsed ja erakorralised olukorrad	80

## Lühendid

<b>APTT</b>	Aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg, ingl <i>activated partial thromboplastin time</i>
<b>ATLS</b>	Täiendkoolitusprogramm Advanced Trauma Life Support
<b>Ca</b>	Kaltsium
<b>CI</b>	Usaldusvahemik, ingl <i>confidence interval</i>
<b>ERS</b>	Erütrotsüütide suspensioon
<b>GRADEpro GDT</b>	Ravijuhendi veebipõhine tarkvara, ingl <i>guideline development tool</i>
<b>Hb</b>	Hemoglobiin
<b>IV</b>	Intravenoosne ehk veenisisene
<b>MTP</b>	Massiivse transfusiooni protokoll, ingl <i>massive transfusion protocol</i>
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NBA</b>	The National Blood Authority
<b>OR</b>	Šansside suhe, ingl <i>odds ratio</i>
<b>PT-INR</b>	Protrombiini aeg / INR, ingl <i>prothrombin time test with an INR</i>
<b>RCT</b>	Juhuslikustatud kontrollitud katse, ingl <i>randomized controlled trial</i>
<b>ROTEM</b>	Tromboelastomeetriline uuring, ingl <i>rotational thromboelastometry</i>
<b>RR</b>	Riskide suhe, ingl <i>relative risk</i>
<b>SoKo</b>	Soovituse kokkuvõtte tabel
<b>TXA</b>	Traneksaamhape, ingl <i>tranexamic acid</i>
<b>TRK</b>	Trombotsüütide kontsentraat
<b>TõKo</b>	Tõenduse kokkuvõtte tabel
<b>VKP</b>	Värskelt külmutatud plasma, ingl <i>fresh frozen plasma (FFP)</i>

## Mõisted

<b>Aneemia</b>	Aneemia on olukord, kus inimese veres on normaalsest vähem erütrotsüüte või neis sisaldub normaalsest vähem hemoglobiini. <ul style="list-style-type: none"><li>• Erütrotsüütide arv veres peaks jääma täiskasvanud (<math>\geq 18</math>-aastas) naisel vahemikku <math>4,1-5,2 \times 10^{12} / l</math> ja mehel vahemikku <math>4,7-6,1 \times 10^{12} / l</math>.</li><li>• Hemoglobiinisisaldus veres peaks täiskasvanud (<math>\geq 15</math>-aastas) naisel olema <math>&gt; 120 \text{ g/l}</math> ja mehel <math>&gt; 130 \text{ g/l}</math> (WHO 2018).</li></ul>
<b>Rasedusaegne aneemia</b>	Rasedusaegne aneemia on hemoglobiini kontsentratsioon $< 110 \text{ g/l}$ esimesel (0.–12. nädal) ja kolmandal (alates 29. nädalast) trimestril ning $< 105 \text{ g/l}$ teisel trimestril (13.–28. nädal).
<b>Rauavaegusaneemia</b>	Rauavaegusaneemia on rauapuuduse korral tekkiv aneemia.
<b>Hemostaas</b>	Hemostaas on protsess, mis hoiab veresoone terviklikkuse katkemisel ära veritsuse tekke või peatab selle. Hemostaasi etapid on veresoone kontraktatsioon, primaarne hemostaas, koagulatsioon ja fibrinolüüs.
<b>Primaarse hemostaasi häire</b>	Primaarse hemostaasi häire põhjus on trombotsütopeenia või trombotsüütide funktsioonihäire.
<b>Koagulatsioonihäire ehk hüübimishäire</b>	Koagulatsioonihäire ehk hüübimishäire põhjus on ühe või mitme hüübimisfaktori vaegus.
<b>Hemostaasihäire</b>	Hemostaasihäire on üldnimetus primaarse hemostaasi häire ja/või koagulatsioonihäire kohta.
<b>Äge verejooks</b>	Äge verejooks on verekaotus kahjustatud veresoontest või parenhüümatoosetest organitest ja selle kliiniline leid sõltub verejooksu raskusest. Verekaotuse raskusastet (I, II, III, IV aste) saab kaudselt määrata täiskasvanutel (sh rasedatel) ATLS-i verekaotuse hindamise tabeli (tabel 1) põhjal.
<b>Massiivne verekaotus</b>	Massiivne verekaotus on üks alljärgnevatest: <ul style="list-style-type: none"><li>• verekaotus <math>\geq 50\%</math> eeldatavast veremahust kuni 3 tunni jooksul;</li><li>• verekaotus <math>\geq 100\%</math> eeldatavast veremahust kuni 24 tunni jooksul;</li><li>• verekaotus <math>\geq 150 \text{ ml}</math> minutis.</li></ul>
<b>Massiivne transfusioon</b>	Massiivne transfusioon on vähemalt 10 doosi erütrotsüütide suspensiooni (ERS) ülekanne 24 tunni jooksul või üle 4 doosi ERS-i ülekanne vähem kui 1 tunni jooksul.
<b>Verepreparaat</b>	Verepreparaat on verest valmistatud või toodetud ning nõuetekohaselt pakendatud ja märgistatud ravim, mis sisaldab üht või mitut vere koostisosa. Verepreparaadid on täisveri, verekomponendid ja plasmaderivaadid.

<b>Verekomponent</b>	Verekomponent on verepreparaat, mis on valmistatud täisverest või kogutud otse doonorilt ja mis sisaldab ühe või mitme doonori vere koostisosi. Verekomponent on näiteks erütrotsüütide suspensioon või värskelt külmutatud plasma.
<b>Doos</b>	Doos on ühes plastikkotis olev täisvere või verekomponendi kogus, mis on kasutatav ühe raviannusena. Doos võib koosneda ka puulitud ehk kokku liidetud samatüübilistest verekomponentide kogustest.
<b>Täisveri</b>	Täisveri on verepreparaat, mis sisaldab kõiki vere koostisosi ja verd hüübimatuks muutvat lahust.
<b>Plasmaderivaat</b>	Plasmaderivaat on verepreparaat, mis on tõstuslikult toodetud paljude doonorite vereplasmast ja sisaldab vereplasma teatud kindlat koostisosa. Plasmaderivaat on näiteks albumiin või konkreetse hüübimisfaktori kontsentraat.



# Sissejuhatus

## Ravijuhendi koostamise vajadus

Eestis on ilmunud 2005. aastal „Inimverest valmistatud ravimpreparaatide kasutamise Eesti juhend“ (1), mille koostamise eesmärk oli anda esimene põhjalikum eestikeelne ülevaade verepreparaatide kasutamise nüüdisaegsetest põhimõtetest. See juhend on aidanud luua teoreetilist alust kõigile patsientidele ühtlase kvaliteediga transfusioonravi tagamiseks, kuid nagu juhendi koostajad esile toovad, on selle juhendi lähtepunkt ravivahend, mitte haigusseisund. Pidades silmas, et mujal maailmas on hakatud järjest enam järgima patsiendi vere käsituse kontseptsiooni (ingl *patient blood management*), on vajadus koostada uus ravijuhend, milles tutvustatakse transfusioonravi kasutamist patsiendist ja tema haigusseisunditest lähtuvalt.

Patsiendi vere käsitus on nüüdisaegse transfusioloogia tõendus põhine multidistsiplinaarne kontseptsioon, mis püüab optimeerida vereülekannet vajava patsiendi ravi. Ravitsuse tegemisel asetatakse keskele kohale patsient, kelle enda vere säästmine on kõige olulisem, ja kliinilist tulemust püütakse saavutada ilma verekomponentide ebavajaliku ülekandeta. Praeguseks on patsiendi vere käsituse programmi juurutatud paljudes riikides, nt Austraalias, Suurbritannias, Ameerika Ühendriikides, Saksamaal jne.

Juhendiga soovitakse rõhutada, kui oluline on preoperatiivne hindamine ja analüüsides tegemine ning vajaduse korral patsiendi ravi korrigeerimine, et vähendada vereülekannet saavate patsientide arvu. Aneemia, äge verejooks ja vereülekanne on kolm sõltumatut riskifaktorit, mis mõjutavad patsiendi ravitulemust ebasoodsalt. Vereülekannet saanud patsientide suremus on suurem ja haigestumus (sh kardiaalne, renaalne, respiratoorne ja haava tüsistuste esinemine) sagedasem, haiglaravi aeg on pikem ning intensiivravivajadus ja ravikulud on suuremad, kui samas seisundis vereülekannet mittesaanud patsientidel.

Kaasajastatud ravijuhend annab võimaluse hinnata transfusioonravi praktikat samadel alustel kogu riigis, seda analüüsida, vajaduse korral korrigeerida ja juhtida.

Juhendiga koos avaldatakse koostöös SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Verekeskusega valminud ajakohastatud lisamaterjal verekomponentide spetsifikatsioonide kohta ja Eesti Anestesioloogide Seltsi koostatud lisamaterjalid

antitrombootiliste ravimite käsitlest plaanilises kirurgias ja erakorralistes situatsioonides.

## **Ravijuhendi käsitusala ja sihtrühm**

Ravijuhendis kirjeldatakse aneemiaga ja/või veritsusriskiga patsiendi operatsioonile eelnevat diagnostikat ja ambulatoorset ravi ning ägeda verejooksuga patsientide diagnostikat ja ravi, sh massiivset transfusiooni. Samuti käsitletakse juhendis sünnitusabiga seonduvat erakorralist transfusioonravi ja vajadust kontrollida edaspidi kõikide ägeda verekaotuse läbi teinud patsientide paranemist.

Ravijuhend on peamiselt mõeldud kasutamiseks erakorralise meditsiini, anestesioloogia ja intensiivravi, kirurgia, sisehaiguste, sünnitusabi ja günekoloogia ning peremeditsiini arstidele ja õdedele.

Ravijuhendis ei käsitleta järgmisi teemasid:

- veredoonorlusega seotud teemad;
- krooniliste haigustega patsiendi transfusioonravi (diagnostika ja ravi);
- intensiivravi olevate patsientide (muudest seisunditest tingitud) ravi;
- palliatiivne ravi;
- transfusioonravi lastel (sh vastsündinutel);
- vereülekandest keelduvate patsientide (nt Jehoova tunnistajate) ravi.

Ravijuhendi soovitusel lähtuvad tõenduspõhiste uuringute tulemustest ja kliinilisest praktikast. Ravijuhend ei asenda tervishoiutöötaja individuaalset vastutust teha õigeid raviotsuseid konkreetsest patsiendist lähtudes. Kõik soovitusel ei pruugi kõigile patsientidele sobida.

# Ravijuhendi koostamine

## Ravijuhendi koostamine

Ravijuhendi koostamise algatas 2020. aasta sügisel Eesti Transfusioonmeditsiini Selts. Teema võeti 2021. aastal tööplaani ning moodustati ravijuhendi töörühm ja sekretariaat (koosseisud on esitatud ravijuhendi alguses). Töörühma kaasati asjakohaste kutsealade esindajad ja Eesti Haigekassa esindaja. Eesti Haigekassa ravijuhendite nõukoda (RJNK) kinnitas töörühma liikmete koosseisu 30. märtsil 2021.

Käsitlusala lõpliku versiooni kinnitas RJNK 8. juunil 2021. Käsitlusala sisaldas 11 PICO-formaadis kliinilist küsimust ja kahte tervishoiukorralduslikku küsimust (esitatud ravijuhendi käsitlusalas).

Ravijuhendi käsitlusala, täisversioon, tõenduse kokkuvõtte tabelid (TõKo), soovitusete kokkuvõtte tabelid (SoKo), rakenduskava, koostajate huvide deklaratsioonide kokkuvõtte ning koosolekute protokollid on kättesaadavad veebiaadressil [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee).

Ravijuhendi koostamisel lähtuti „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu“ (2020) põhimõtetest. Kliiniliste küsimuste arutamiseks ja soovitusete sõnastamiseks, tervishoiukorralduslikele küsimustele vastamiseks ja juhendi muude materjalide (algoritmid, tabelid ja juhendi rakenduskava) arutamiseks pidas töörühm kokku kaheksa täiskoosolekut ja kaks lühikoosolekut. Peale selle toimusid koosolekute vahel töörühma liikmetega elektroonsed arutelud. Iga koosoleku alguses vaadati läbi töörühma ja sekretariaadi liikmete võimalike huvide konfliktide deklaratsioonid ja veenduti otsustajate kallutamatuses. Koosolek oli otsustusvõimeline, kui kohal oli vähemalt 3/4 töörühma liikmetest. Koosolekute otsused olid üksmeelsed.

Soovitusete koostamisel arvestati peale teadusliku tõendusmaterjali tugevuse ka sekkumise kasu tervisele (sh potentsiaalse kasu ja kahju vahekorda), inimeste eelistusi ja väärtushinnanguid. Samuti võeti arvesse soovitusetega kaasnedavad võivad inimeste ebavõrdsesse olukorda jätmist ning võimalusi ja ressursse soovitatava tegevuse rakendamiseks Eestis.

Enne ravijuhendi lõplikku kinnitamist retsenseerisid ravijuhendit välised eksperdid ja ravijuhend läbis avaliku tagasisideringi. Pärast kinnitamist uuendatakse ravijuhendit asjakohase teabe lisandumisel või viie aasta pärast.

Koos ravijuhendiga koostatakse patsiendimaterjal, mis käsitleb transfusioonravi tutvustust.

## Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine

Ravijuhendi koostamiseks otsiti tõendusmaterjali „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu“ (2020) juhiste järgi. Esmalt otsiti transfusioonravi käsitlevaid tõenduspõhiseid ravijuhendeid. Leitud ravijuhendite kvaliteeti hinnati struktureeritud instrumendiga AGREE II. Igat ravijuhendit hindas teineteisest sõltumatult kaks sekretariaadi liiget, olulisi hinnangu te lahknevusi ei esinenud.

Pärast AGREE II-ga hindamist kaasati transfusioonravi juhendi (RJ) töösse kaks ravijuhendit:

- The National Blood Authority. „Patient Blood Management Guidelines“ (2011);
- National Institute for Health and Care Excellence. „Blood transfusion“ (2015).








Töösse kaasatud ravijuhendites vaadati läbi koostatava juhendi käsitusala haakuvad soovitusel, nende aluseks olnud teaduslik tõendusmaterjal ja muud soovitusel suunda ning tugevust mõjutanud tegurid. Juhendis kasutati haakuvate kliiniliste küsimuste kohta koostatud otsingustrateegiaid.







Tõendusmaterjali kokkuvõtte koostamiseks tehti ka süstemaatilised otsingud andmebaasis PubMed (vt otsinguprotokollid). Kaasati süstemaatilisi ülevaateid, metaanalüüse ja üksikuuringuid, eelistades juhulikustatud kontrollitud katseid (RCT), kuid kuna erakorraliste ja ägedate seisundite uurimine on tundlik valdkond, kaasati ka madalama kvaliteediga uuringuid. Ravijuhendi koostamisel kasutatud teadusartiklid on juhendi tekstis viidatud.








Iga kliinilise küsimuse kohta koostas sekretariaat tõendusmaterjali kokkuvõtte tabeli ja valmistas ette soovitusel koostamise tabeli, kasutades veebipõhist tööriista GRADEpro. Koos ravijuhendi tööriühmaga arutati soovitusel koostamiseks lisaks teaduslikule tõendusmaterjalile (sh huvipakkuva meetodi/tegevuse kasu-kahju tasakaal) läbi patsientide eelistused ja väärtushinnangud, meetodi/tegevuse vastuvõetavus, teostatavus ja ressursivajadus. Soovitusel koostamise tabelile tuginedes sõnastas tööriühm üksmeelselt soovitusel. Iga antud soovitusel põhjendus on kokkuvõtlikult kirjas juhendi tekstis soovitusel järeel. Mitmel juhul tõsteti soovitusel tugevust, pidades silmas GRADE-metoodika juhiseid.









Ravijuhendite soovitusel aluseks oleva tõendusmaterjali kokkuvõtted ja soovitusel koostamise tabelid on kättesaadavad veebiaadressil [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee).

## Ravijuhendi soovituste loetelu

<b>Patsiendi käsitus enne operatsiooni</b>		
1		Plaanilisele operatsioonile mineval patsiendil hinnake veritsusriski ja aneemia esinemist 1–2 kuud enne operatsiooni. <i>Praktiline soovitus</i>
2		Plaanilisele suure veritsusriskiga operatsioonile mineval patsiendil või patsiendil, kelle enda veritsusrisk on suur ja esineb võimalik transfusiooni vajadus, kasutage alati patsiendikeskset multidistsiplinaarset lähenemist. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
3		Aneemilisel patsiendil, kes läheb suure veritsusriskiga plaanilisele operatsioonile, suurendage enne operatsiooni (ambulatoorselt) hemoglobiinisisaldust veres, lähtudes aneemia põhjustest. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
4		Suure veritsusriskiga plaanilisele operatsioonile mineva rauavaeguse või rauavaegusaneemiaga patsiendi puhul kasutage rauavaeguse raviks veenisisest rauaasendusravi. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
5		Plaanilisele operatsioonile mineva patsiendi puhul hinnake hüübimist mõjutava ravi katkestamise või jätkamise vajadust enne operatsiooni, võttes arvesse nende ravimite kasutamise näidustust ja farmakoloogiat, operatsiooni veritsusriski ja patsiendi kaasuvaid haiguseid. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
<b>Patsiendi teavitamine</b>		
6		Patsienti, kes läheb suure veritsusriskiga invasiivsele protseduurile või operatsioonile, teavitage võimalikest kasutatavatest verekomponentidest. <i>Praktiline soovitus</i>
7		Patsienti, kes keeldub transfusioonravist, nõustage võimalike alternatiivide teemal. <i>Praktiline soovitus</i>






8		<p>Sellise patsiendi puhul, kes ei ole kontaktne ja kelle seaduslikule esindajale pole võimalik anda teavet võimalike kasutatavate verekomponentide kohta ega saada nende nõusolekut, tehke raviotsused tema tervise huvides parima võimaliku ravistandardi alusel.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
<b>Hemostaasihäirega patsiendi ravi</b>		
9		<p>Hemostaasihäirega patsiendi puhul kasutage preoperatiivselt veritsusriski vähendamiseks ja verejooksu korral traneksaamhapat.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
10		<p>Primaarse hemostaasi häirega patsiendil kasutage preoperatiivselt veritsusriski vähendamiseks ja verejooksu esinemisel trombotsütoopenia korral trombotsüütide kontsentraati ning trombotsütopaatia korral trombotsüütide kontsentraati või desmopressiini.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
11		<p>Patsiendil, kellel esineb samaaegselt primaarse hemostaasi häire ja koagulatsioonihäire (nt Von Willebrandi tõve korral), kasutage veritsusriski vähendamiseks ja verejooksu korral spetsiifilise faktori kontsentraati.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
12		<p>Koagulatsioonihäirega patsiendi puhul, kes vajab kirurgilist sekkumist ja kellel esineb hüübimisfaktori vaegus, kasutage veritsusriski vähendamiseks vastava faktori aktiivsuse korrigeerimist selle kontsentraadi manustamisega.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
13		<p>Koagulatsioonihäirega patsiendi puhul, kel on veritusus või erakorraline vajadus invasiivse protseduuri tegemiseks ja spetsiifilise faktori kontsentraat ei ole kättesaadav, alustage ravi värskest külmutatud plasma või tööstuslikult inaktiveeritud plasmaga või näidustuse olemasolul krüopretsipitaadiga.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>

14		Patsiendil, kes läheb suure veritsusriskiga operatsioonile ja kelle trombotsüütide arv veres enne protseduuri on alla $50 \times 10^9 / l$ , kaaluge trombotsüütide kontsentradi profülaktilist kasutamist üks doos korraga. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
15		Patsiendil, kellele tehakse kesknärvisüsteemi operatsioon (sh silma tagumist segmenti haarav) ja kelle trombotsüütide arv veres enne protseduuri on alla $100 \times 10^9 / l$ , kaaluge trombotsüütide kontsentradi profülaktilist kasutamist üks doos korraga. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
16		Patsiendil, kes läheb suure veritsusriskiga operatsioonile või invasiivsele protseduurile ja kelle fibrinogeenisisaldus veres on alla 1,0 g/l, kaaluge fibrinogeeni kontsentradi profülaktilist kasutamist. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
17		Hemostaasihäirega patsiendi puhul, kes vajab invasiivset sekkumist, konsulteerige spetsiifilise ravi teemal hematoloogiga. <i>Praktiline soovitus</i>
<b>Ägeda verejooksuga patsiendi ravi</b>		
18		Ägeda jätkuva verejooksuga patsiendil hinnake verekaotuse suurust ja transfusiooni vajadust kliinilise seisundi ning selle dünaamika põhjal; hindamiseks võite kasutada ATLS-i verekaotuse raskusastme hindamise tabelit (tabel 1). <i>Praktiline soovitus</i>
19		Patsiendi puhul, kel esineb äge veritsus või selle kahtlus, kasutage süsteemset traneksaamhapet. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
20		Patsiendil, kel esineb äge seedetrakti verejooks või selle kahtlus, kaaluge süsteemse traneksaamhappe kasutamist. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

21		<p>Varfariinravigil oleval patsiendil (sõltumata INR-i väärtusest), kellel on eluohtlik verejooks või peatrauma intrakraniaalse verejooksu kahtlusega, kasutage protrombiini kompleksi kontsentrati.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
22		<p>Ägeda jätkuva verejooksuga patsiendi hemostaasihäirete korrigeerimisel lähtuge anamneesist ja analüüsides tulemustest.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
23		<p>Ägeda jätkuva verejooksuga patsiendil kontrollige kaltsiumisisaldust veres ja korrigeerige hüpokaltseemia.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
24		<p>Ägeda jätkuva verejooksuga patsiendile tehke trombo-tsüütide kontsentradi ülekanne, kui trombotsüütide arv veres on alla <math>50 \times 10^9 / l</math>.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
25		<p>Hulgitrauma, ajutrauma või spontaanse intrakraniaalse verejooksuga patsiendile tehke trombotsüütide kontsentradi ülekanne, kui trombotsüütide arv veres on alla <math>100 \times 10^9 / l</math>.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
26		<p>Patsiendile, kelle verejooks ei ole raske või eluohtlik, kaaluge trombotsüütide kontsentradi ülekande tegemist, kui trombotsüütide arv veres on alla <math>30 \times 10^9 / l</math>.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
27		<p>Ägeda verejooksuga patsiendi puhul, kel on jätkuv hemostaasihäire ja eelnev traneksaamhappe ja kaltsiumi manustamine ning transfusioonravi ei ole tulemust andnud, kaaluge järgmise ravivõimalusena protrombiini kompleksi faktorite kontsentradi, desmopressiini või rekombinantse VIIa faktori kasutamist.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
28		<p>Ägeda verekaotuse järel tekkinud aneemiaga patsiendile, kes on hemodünaamiliselt stabiilne ja kelle hemoglobiini väärtus on alla 70 g/l, tehke erütrotsüütide suspensiooni ülekanne.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>




29		<p>Patsiendile, kel on esinenud äge verejooks ja kelle seisund on kliiniliselt stabiilne ning puuduvad jätkuva veritsuse tunnused, tehke erütrotsüütide suspensiooni ülekande näidustuse olemasolul erütrotsüütide suspensiooni ülekande üks doos korraga.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
30		<p>Ägeda verekaotuse järel tekkinud aneemiaga patsiendile, kes on hemodünaamiliselt stabiilne ja kelle hemoglobiini väärtus on 70–100 g/l, kaaluge erütrotsüütide suspensiooni ülekande tegemist, arvestades patsiendi kliinilise seisundi ning kaasuvate haigustega.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
31		<p>Ägeda verekaotuse järel tekkinud aneemiaga patsiendile, kes on hemodünaamiliselt stabiilne, kel on südame-veresoonkonna haigus ja kelle hemoglobiini väärtus on alla 90 g/l, kaaluge erütrotsüütide suspensiooni ülekande tegemist.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
32		<p>Patsiendi puhul, kel on esinenud äge verejooks, kelle seisund on kliiniliselt stabiilne, kel puuduvad jätkuva veritsuse tunnused, hemostaasihäired ja nihked hüübimisanalüüsid ning kes ei kasuta hüübimissüsteemi mõjutavaid ravimeid, ärge kasutage plasmat, plasmaderivaate ega trombotsüüte.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
<p><b>Massiivse verejooksuga patsiendi ravi</b></p>		
33		<p>Massiivse verejooksuga patsiendil kontrollige kaltsiumisisaldust veres ja korrigeerige hüpokaltseemia.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
34		<p>Ägeda verejooksuga patsiendile, kellele on näidustatud massiivne transfusioon ja kelle fibrinogeenisisaldus on alla 1,5 g/l, manustage 3–4 g fibrinogeeni kontsentrati või ekvivalentses koguses krüopretsipitaati (15–20 üksikdoosi või 5–6 puulitud doosi).</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>

35		<p>Ägeda sünnitusjärgse verejooksuga patsiendil, kellele on näidustatud massiivne transfusioon ja kelle fibrinogeenisisaldus on alla 2 g/l, kaaluge 3–4 g fibrinogeeni manustamist või ekvivalentses koguses krüopretsipitaati (15–20 üksikdoosi või 5–6 puulitud doosi).</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
36		<p>Ägeda verejooksuga patsiendi puhul, kellele on näidustatud massiivne transfusioon, kaaluge madala anti-A ja anti-B tiitriga 0-grupi täisvere ülekande kasutamist.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
37		<p>Ägeda verejooksuga patsiendi puhul, kellel on massiivse transfusiooni vajadus, kaaluge parema ravitulemuse saavutamiseks massiivse transfusiooni protokoll järgimist.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
38		<p>Iga haigla transfusioonravi eest vastutaval meeskonnal on soovitatav koostada haigla eripärast lähtuv massiivset transfusiooni vajavate patsientide käsitlusjuhend.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
39		<p>Patsient, kes vajab massiivset transfusiooni ja kelle seisund võimaldab transportimist, tuleb viia kõrgema etapi haiglasse, kus on võimekus järgida massiivse transfusiooni protokoll.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
<b>Patsiendi jälgimine haiglast lahkumise järel</b>		
40		<p>Patsiendil, kellele on tehtud transfusioonravi ja kes ei ole eriarsti regulaarsel jälgimisel, soovitage minna perearsti vastuvõtule aneemia hindamiseks üks kuu pärast haiglast väljakirjutamist.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>

# Ravijuhendi soovitused koos tõenduse lühikokkuvõttega


## Patsiendi käsitus enne operatsiooni

1		Plaanilisele operatsioonile mineval patsiendil hinnake veritsusriski ja aneemia esinemist 1–2 kuud enne operatsiooni.  <i>Praktiline soovitus</i>
---	---	---

Praktilise soovituse sõnastamisel tugines töörihm ülemaailmsele käsitlusele ja kliinilisele kogemusele. Igal plaanilisele operatsioonile mineval patsiendil tuleb hinnata veritsusriski ja aneemia esinemist 1–2 kuud enne operatsiooni. Selle ajavahemiku määramisel võeti arvesse võimaliku ravisekkumise toime avaldumiseks kuluvat aega ja keskmist ooteaega operatiivse ravi määramiseni. Preoperatiivse hindamise eest vastutab patsienti konsulteeriv kirurg või väljaõppinud õde. Analüüside nihete ja suure veritsusriski korral tuleks kaaluda multidistsiplinaarse meeskonna kaasamist, et korraldada operatsioonieelset ravi ja maandada riske.

Preoperatiivsel perioodil aneemia ja rauavaeguse leidmise kohta on juhendi töörihm koostanud algoritmi, mis on leitav juhendi lisade loetelust, vt lisa 1. Samuti on juhendi lisade loetelus abimaterjal, mis aitab määrata invasiivse protseduuri või operatsiooni veritsusriski (lisa 2).

Nende patsientide ravisse, kelle veritsusrisk on suur või kes lähevad suure veritsuse tekke tõenäosusega invasiivsele protseduurile või operatsioonile, tuleks vajaduse korral kaasata multidistsiplinaarne meeskond. Patsiendi seisundit ja sekkumise keerukust arvestades võib meeskonda lisaks anestesioloogile ja kirurgile kuuluda näiteks hematoloog, laboriarst, sisearst, günekoloog ja perearst.

2		Plaanilisele suure veritsusriskiga operatsioonile mineval patsiendil või patsiendil, kelle enda veritsusrisk on suur ja esineb võimalik transfusiooni vajadus, kasutage alati patsiendikeskset multidistsiplinaarset lähenemist.  Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste
---	---	---



Tõendusmaterjal pärineb kahest süstemaatilisest ülevaatest ja metaanalüüsist, milles hinnati operatsioonile minevate patsientide multidistsiplinaarse lähenemise rakendamise eeliseid võrreldes selle mitterakendamisega (2, 3). Althoff jt võrdlesid uuringurühmi kasutatud verekomponentide arvu, tüsistuste tekke ja suremuse esinemise põhjal ning Kleinerüschkamp jt haiglas ja intensiivraviosakonnas viibimise kestuse põhjal. Multidistsiplinaarse käsitluse eelised tulid esile kõikide metaanalüüsides käsitletud tööühma seas oluliseks peetud tulemusnäitajate põhjal. See, milliseid spetsialiste meeskonda kaasati, erines uuringuti selle järgi, milliste patsientide ja seisunditega oli tegu.

Tööühma hinnangul ei ole vaja kõikide invasiivsete protseduuride ja operatsioonide korral patsiendikeskset multidistsiplinaarset meeskonda kaasata, kuna teatud operatsioonide veritsusrisk ei ole suur ja töö optimeerimiseks saab protseduuri ohutult teha ka väiksema meeskonnaga. Suure veritsusriskiga operatsiooni ja nende patsientide puhul, kelle veritsusrisk on suur, tuleb kaasata asjassepuutuvate erialade spetsialistid. Kuigi tõendusmaterjali kvaliteet on kokkuvõttes hinnatud väga madalaks, otsustas tööühm tõsta soovitude tugevust, sest soovitude andmisel ei teki otsest lisakulu. Tegu on suuremates haiglates juba praegu toimiva käsitluspõhimõttega ja see soosib patsiendi paremat ravitulemust. Kuna üldjuhul toimuvad suurema veritsusriskiga patsientide suuremahulisemad plaanilised operatsioonid kõrgema etapi haiglas, on soovitude rakendamine tööühma hinnangul ka tehtav.

*Vaata lähemalt esimese kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.*

Patsiendi perioperatiivse käsitluse alustala on patsiendi põhjalik preoperatiivne hindamine ja vajaduse korral aneemia või hemostaasihäirete korrigeerimine enne operatsioonile minekut, et vältida verekomponentide üleliigseid ülekandeid ja nendega kaasnevaid võimalikke kõrvaltoimeid. Aneemia on perioperatiivse vereülekande vajaduse riskitegur ja see tuleb võimalusel korrigeerida enne operatsiooni, et vähendada transfusiooni vajaduse tõenäosust ning sellest tulenevaid riske.

Hemoglobiinisisaldus veres peaks püsima täiskasvanud naisel ( $\geq 18$ -aastased)  $> 120$  g/l, mehel  $> 130$  g/l. Rasedatel on optimaalne hemoglobiinisisaldus veres esimesel (0.–12. nädal) ja kolmandal (alates 29. nädalast) trimestril  $> 110$  g/l, teisel trimestril (13.–28. nädal)  $> 105$  g/l.

3		<p>Aneemilisel patsiendil, kes läheb suure veritsusriskiga plaanilisele operatsioonile, suurendage enne operatsiooni (ambulaatoriselt) hemoglobiinisisaldust veres, lähtudes aneemia põhjustest.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
4		<p>Suure veritsusriskiga plaanilisele operatsioonile mineva rauavaeguse või rauavaegusaneemiaga patsiendi puhul kasutage rauavaeguse raviks veenisest rauaasendusravi.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>

Tõendusmaterjal pärines seitsmest madala või väga madala kvaliteediga metaanalüüsist (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), milles uuriti vere hemoglobiinisisalduse suurendamise mõju patsiendi ravitulemusele. Preoperatiivselt aneemilistel täiskasvanutel korrigeeriti hemoglobiinisisaldust veenisese või suukaudse rauaasendusraviga ja/või erütrotsüütide loomet stimuleeriva ravimiga (nt erütropoetiin). Aneemia korrigeerimise eelis tuli välja mitme uuringu tulemusnäitajate põhjal, kuid mitte kõikide kaasatud allikate põhjal. Nelja metaanalüüsi (4, 5, 6, 7) tulemusel saab öelda, et nendel patsientidel, kelle hemoglobiinisisaldust veres preoperatiivselt suurendati, kasutati operatsiooni käigus vähem verekomponentide ülekandeid. Ühes metaanalüüsis ei selgunud sama tulemusnäitaja puhul statistiliselt olulisi erinevusi ravi saanute ja mittedaanute vahel (9). Kahes metaanalüüsis (5, 6) leiti, et need patsiendid, kelle hemoglobiinisisaldust veres on varem korrigeeritud, viibivad vähem päevi haiglaravil (5, 6), kuid seda ei kinnita sama tulemusnäitajat hinnanud kolmanda metaanalüüsi tulemused (8). Suremuse (4, 5, 6, 8, 10), tüsistuste tekke (8, 10) ega elukvaliteedi näitaja (9) puhul ei andnud preoperatiivse aneemiaga patsientidel rauravi või erütropoetiini abil hemoglobiinisisalduse suurendamine eeliseid ega põhjustanud soovimatut mõju.

Kahte metaanalüüsi (8, 9) kaasati preoperatiivselt aneemilised täiskasvanud, kes vastasid WHO 2008. aasta aneemiakriteeriumitele: hemoglobiinisisaldus meestel < 130 g/l ja naistel < 120 g/l. Keskmine hemoglobiinisisaldus veres oli preoperatiivse rauaasendusravi lõpus kontrollrühmas 110 g/l ja sekkumisrühmas sellest 6,3 g/l võrra suurem. Keskmine hemoglobiinisisaldus oli operatsiooni järel kontrollrühmas 102 g/l ja sekkumisrühmas sellest 1,7 g/l võrra suurem (9).

Töörühm andis tõendusmaterjalile ja kliinilisele kogemusele tuginedes kaks tugevat soovitus, kuigi hinnang tõenduse kvaliteedile oli kokkuvõttes väga

madal. Kuna ühegi kaasatud metaanalüüsi põhjal ei selgunud negatiivne mõju patsiendile ja suure tõenäosusega süveneb operatsiooni käigus kaotatava vere hulga tõttu aneemia veelgi, ei ole tööühma hinnangul nõrga soovitusel andmine põhjendatud. Seega tuleb igal patsiendil, kes läheb suure veritsusriskiga plaanilisele operatsioonile, suurendada preoperatiivselt hemoglobiinisaldust veres lähtuvalt aneemia põhjustest. Hemoglobiini sihtväärtus tuleb otsustada individuaalselt ja see sõltub patsiendist. Nende patsientide puhul, kelle aneemia on tingitud rauapuudusest, kasutage veenisest rauaasendusravi, kuna tabletraviga ei pruugi rauadepood enne operatsiooni piisavalt täituda või ei juhtu see soovitud ajavahemiku jooksul.


2019. aasta Suurbritannia rasedate rauavaeguse käsitlemise ravijuhendi kohaselt tuleks kaaluda rasedatel, kel rauavaegusaneemia diagnoositakse peale 34. rasedusnädalat ja kelle Hb on  $< 100$  g/l, veenisese raua manustamist. Sünnitusjärgset veenisese raua manustamist tuleks kaaluda naistel, kel ei ole varasem suukaudne rauravi mõjunud või on esinenud talumatust ja/või kui aneemia sümptomite raskus nõuab kiiret ravi (11).

Tööühm mõtles soovitusel sõnastamisel ka patsientide võimalikele eelistustele. Rauavaeguse ravi tabletraviga ja seekaudu hemoglobiinisalduse suurendamine on pikaajaline ning põhjustab paljudele patsientidele kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimed ei ole küll enamasti rasked (kõhukinnisus, ebameeldiv maitse suus jne), kuid mõjutavad elukvaliteeti. Samuti ei pruugi tabletraviga siiski normi väärtuseid saavutada, mistõttu võiksid ka patsiendid üldiselt eelistada ühekordset rauapreparaadi veenisest manustamist.

Eesti Hematoloogide Seltsi rauavaegusaneemia käsitluses (2020) tuuakse esile, et veenisene rauapreparaatide manustamine on näidustatud suukaudse rauaasendusravi talumatuse, püsiva imendumishäire, põletikulise soolehaiguse, langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse korral (NYHA II–IV) ning dialüüsi ja/või erütropoeesi stimuleerivate ravimitega ravi saavatel neerupuudulikkusega patsientidel. Samuti on rauapreparaatide veenisene kasutamine põhjendatud siis, kui on vaja manustada suur kogus rauda selle kiire või jätkuva kaotamise korral ning pre- ja postoperatiivselt ( $< 6$  nädalat enne operatsiooni).

*Vaata lähemalt teise kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.*

Lisaks analüüside tegemisele, operatsiooniriski hindamisele ja enne operatsiooni aneemia korrigeerimisele on vaja uurida, milliseid ravimeid patsient võtab ning kas nende ravimite võtmise jätkamine või lõpetamine on enne operatsiooni võimalik. Verehüübimist mõjutavad ravimid toimivad trombotsüütide agregatsiooni pärssimise (antiagregandid) või hüübimisfaktorite funktsiooni mõjutamise (antikoagulandid) kaudu.

5		<p>Plaanilisele operatsioonile mineva patsiendi puhul hinnake hüübimist mõjutava ravi katkestamise või jätkamise vajadust enne operatsiooni, võttes arvesse nende ravimite kasutamise näidustust ja farmakoloogiat, operatsiooni veritsusriski ja patsiendi kaasuvaid haiguseid.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
---	---	---

Tõendusmaterjal pärineb kaheksast süstemaatilisesst ülevaatest ja metaanalüüsis (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19), milles uuriti valdavalt suure veritsusriskiga operatsioonile minevate patsientide medikamentoosse ravi jätkamise või lõpetamise mõju ravitulemusele. Tõendusmaterjali kvaliteet varieerus väga madalast keskmiseni, kuid suure heterogeensuse tõttu hinnati see kokkuvõttes väga madalaks. Operatsiooni või invasiivse protseduuri eel hüübimist mõjutava ravi katkestamise eelised tulid välja veritsuse esinemise (15) ja kasutatud verekomponentide mahu põhjal (16). Rühmas, kus kasutati aspiriini, varfariini, klopidogreeli või otsese suukaudse antikoagulandi kasutamist ja hepariiniga sildamist suurenes märkimisväärselt perioperatiivne veritsusrisk tehisrütumuri paigaldamisel võrreldes kontrollrühma patsientidega. Rühmades, kus varfariinravi katkestati, oli veritsusrisk kontrollrühmadega sarnane (13).




Ravi katkestamise eelised ei tulnud välja suremuse osas kahes metaanalüüsis (14, 16), tüsistuste tekke osas viies metaanalüüsis (12, 14, 15, 16, 17), veritsuste esinemise osas kuues metaanalüüsis (12, 14, 16, 17, 18, 19), kasutatud verekomponentide mahu ning haiglas viibimise kestuse põhjal ühes metaanalüüsis (17).

Töörühm tugines soovituse andmisel tõendusmaterjalile ja kliinilisele kogemusele. Kuna ravimitega jätkamine või lõpetamine on perioperatiivses olukorras niivõrd individuaalne, siis tuleb iga patsiendi puhul arvestada otsustamisel nende ravimite kasutamise näidustust ja kasutatavate ravimite farmakoloogiat, operatsiooni veritsusriski ning patsiendi kaasuvaid haiguseid.

Eesti Anestesioloogide Selts (EAS) on koostanud kokkuvõtlikud tabelid anti-trombootiliste ravimite kasutamise, nendega jätkamise või ravi katkestamise kohta plaanilise kirurgilise tegevusega seoses ning abistavad tabelid ja joonised erakorraliste veritsuste käsitlemiseks antitrombootilisi ravimeid kasutaval haigel sõltuvalt kasutatavast ravimist ning veritsuse raskusastmest. EAS-i materjal on leitav juhendi lisade loetelust (lisa 3).

*Vaata lähemalt kolmanda kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.*

## **Patsiendi teavitamine**

6		Patsienti, kes läheb suure veritsusriskiga invasiivsele protseduurile või operatsioonile, teavitage võimalikest kasutatavatest verekomponentidest. <i>Praktiline soovitus</i>
7		Patsienti, kes keeldub transfusioonravist, nõustage võimalike alternatiivide teemal. <i>Praktiline soovitus</i>
8		Sellise patsiendi puhul, kes ei ole kontaktne ja kelle seaduslikule esindajale pole võimalik anda teavet võimalike kasutatavate verekomponentide kohta ega saada nende nõusolekut, tehke raviotsused tema tervise huvides parima võimaliku ravistandardi alusel. <i>Praktiline soovitus</i>

Töörühm arvestas soovitude sõnastamisel seadusandluse, arstieetika ja patsientide huvidega ning andis kolm praktilist soovitusi patsiendi informeerimise kohta.

Patsiendile, kes läheb suure veritsusriskiga operatsioonile, tuleb anda teavet vereülekande olemuse, näidustuste, protseduuri tegemise, võimalike kõrvaltoimete esinemise ja vereülekande järgse jälgimise kohta, samuti võimalike tagajärgede kohta, kui verekomponentide ülekandest keeldutakse. See, kes patsiendi nõustamisega tegeleb, tuleb kokku leppida haiglasisesest töökorraldusest lähtuvalt (anestesioloog, opereeriv arst, osakonna õde vm). Teabe andmiseks võib kasutada haigla koostatud materjali või anda lugemiseks ravijuhendiga





koos ilmuv patsiendi infoleht. Tähtis on patsiendile selgitada, kellelt soovi korral lisateavet küsida.




Transfusioonravist keelduva patsiendi ravi aspekte selles juhendis eraldi ei käsitleta, kuid töörühm soovib juhtida tähelepanu selliste patsientide nõustamise olulisusele. Patsient võib keelduda transfusioonravist usulistel ja muudel isiklikel põhjustel. Tähtis on välja selgitada, mis raviga on patsient nõus, säilitades tema autonoomia enda tervise ja ravi üle otsustamisel. Patsiendile tuleb tutvustada preoperatiivses perioodis aneemia korrigeerimiseks kasutatavaid raviviise, leppida kokku, mis ravimite ja verekomponentide kasutamisega on ta invasiivse protseduuri või operatsiooni käigus nõus, ning arutada läbi, milline on ravitaktika, kui tema seisund muutub sekkumise ajal eluohtlikuks.

Kui patsient ei ole haiglasse saabudes kontaktivõimeline, kuid tema seisund on kriitiline ja vajab kiiret sekkumist ning vajaduse korral kasutatavatest verekomponentidest pole võimalik teavitada ka tema seaduslikku esindajat, tehakse raviotsused patsiendi tervise huvides. Patsiendi ravi eest vastutav arst lähtub Eesti arstieetika koodeksi 2. peatüki 8. punktist, mis ütleb: „Vältimatut abi andes peab arst patsiendi tervise huvides tegutsema kiiresti oma parimate võimaluste kohaselt, ootamata ära patsiendi või tema esindajate nõusolekut“ ([https://arstideliit.ee/wp.content/uploads/2011/10/Eesti\\_arstieetika\\_koodeks.pdf](https://arstideliit.ee/wp.content/uploads/2011/10/Eesti_arstieetika_koodeks.pdf)). Ülekande ajal otsusevõimetut patsienti tuleb hiljem talle tehtud ülekandest teavitada.

## Hemostaasihäirega patsiendi ravi

Hemostaasihäirega patsientide puhul tuleb transfusioonravi otsustes lähtuda hemostaasihäire põhjustest.

9		Hemostaasihäirega patsiendi puhul kasutage preoperatiivselt veritsusriski vähendamiseks ja verejooksu korral traneksaamhapet. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
10		Primaarse hemostaasi häirega patsiendil kasutage preoperatiivselt veritsusriski vähendamiseks ja verejooksu esinemisel trombotsütoopenia korral trombotsüütide kontsentrati ning trombotsütopaatia korral trombotsüütide kontsentrati või desmopressiini. <i>Praktiline soovitus</i>

11		<p>Patsiendil, kellel esineb samaaegselt primaarse hemostaasi häire ja koagulatsioonihäire (nt Von Willebrandi tõve korral), kasutage veritsusriski vähendamiseks ja verejooksu korral spetsiifilise faktori kontsentraati.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
12		<p>Koagulatsioonihäirega patsiendi puhul, kes vajab kirurgilist sekkumist ja kellel esineb hüübimisfaktori vaegus, kasutage veritsusriski vähendamiseks vastava faktori aktiivsuse korrigeerimist selle kontsentraadi manustamisega.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
13		<p>Koagulatsioonihäirega patsiendi puhul, kel on veritsus või erakorraline vajadus invasiivse protseduuri tegemiseks ja spetsiifilise faktori kontsentraat ei ole kättesaadav, alustage ravi värskest külmutatud plasma või tööstuslikult inaktiveeritud plasmaga või näidustuse olemasolul krüopretsipitaadiga.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>

Tõendusmaterjal pärineb üheksast üksikuuringust, milles kõigis uuriti hemo- fiiliaga patsientide ravi veritsusriski vähendamiseks. Uuringutes käsitleti traneksaamhappe (20), VIII faktori (21), VII faktori (22), IX faktori (23, 24, 25), X faktori (26), VII faktori ja von Willebrandi faktori (VWF) (27) ning ainult VWF-i kasutamist (28) peamiselt ortopeediliste operatsioonide näitel.

Vaid Huangi jt koostatud uuringus oli sekkumisi omavahel võrreldud (20). Teistesse uuringutesse koondati kirurgilise protseduuri läbinud sarnase diagnoosiga patsientide andmed (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28).

Kaotatud vere mahu, kasutatud VIII faktori, erütrotsüütide suspensiooni ja plasma koguse, operatsioonieelse ja -järgse hemoglobiinisisalduse võrdluse ja haiglas viibimise kestuse põhjal leiti, et traneksaamhappe preoperatiivne kasutamine vähendab hemostaasihäiretega patsientidel veritsusriski (20).

Ülejäänud artiklitest selgus, et koagulatsioonihäirega patsiendi puhul tuleb manustada puuduva faktori kontsentraati perioperatiivselt nii väikse kui ka suure veritsusriskiga operatsioonide puhul, et vähendada operatsiooniaegset ja -järgset verekomponentide ja faktorite kontsentraatide kasutamist. Kõikide allikate üheks

tulemusnäitajaks oli hinnang hemostaasile ja see oli faktorite kontsentraadi kasutamise järel valdavalt hea või suurepärane (27, 28, 23, 24, 25, 21, 22, 26). Kuna artiklites ei võrreldud sekkumisi kontrollrühmaga, on kokkuvõtte tehtud uuringutes raporteeritud tulemuste ja autorite hinnangute põhjal.




Töörühm andis väga madala tõendusmaterjali põhjal kolm tugevat ja kaks praktilist soovitus. Soovituste sõnastamisel tugineti lisaks tõendusmaterjalile ka kliinilisele kogemusele. Koagulatsioonihäirega patsientide puhul (eriti kaasasündinud haiguse korral) valmistatakse operatiivseks sekkumiseks põhjalikult ning tellitakse vajalikud verekomponendid ja hüübimisfaktorid. Erakorralist sekkumist vajavatel koagulatsioonihäirega patsientidel tuleb spetsiifilise faktori kontsentraadi puudumisel ravi alustada värskest külmutatud plasma või tööstuslikult inaktiveeritud plasmaga või krüopretsipitaadiga. Kuna operatsioonile minevate koagulatsioonihäirega patsientidel plasma ja krüopretsipitaadi kasutamise kohta ei leitud tõendusmaterjali, kuid nende kasutamist oli mainitud viidatud allikates ning need on esmaseks raviks igal pool kiiresti kättesaadavad verepreparaadid, andis töörühm praktilise soovitus. Samadel põhjustel anti praktiline soovitus ka primaarse hemostaasi häirega (trombotsütopeeniaga, trombotsütopaatiaga) patsientidel trombotsüütide kontsentraadi, desmopressiini ja von Willebrandi tõve korral spetsiifilise faktori kontsentraadi kasutamise kohta. Trombotsüütide kontsentraadi ja fibrinogeeni kontsentraadi profülaktilise kasutamise kohta andis töörühm soovitus 14, 15 ja 16 ning nende tõendusmaterjal pärineb teise kliinilise küsimuse allikatest.

Traneksaamhappe kasutamise kohta otsustas töörühm anda madala tõendusmaterjali põhjal tugeva soovitus, kuna see on oluline komponent patsiendi preoperatiivses käsitluses, lisaks on see haiglates kättesaadav ja teostatav. Kaasasündinud koagulatsioonihäirega patsientidel hüübimisfaktori aktiivsuse korrigeerimise kohta andis töörühm samuti väga madala tõendusmaterjali põhjal tugeva soovitus. Tõendusmaterjali kvaliteet sõltus uuritavate arvust ja uuringu ülesehitusest, kuid kuna kaasasündinud koagulatsioonihäirega patsientide arv on üldrahvastikus väike ning operatiivse sekkumise korral on uuringute korraldamine eetilistel kaalutlustel piiratud, tõstis töörühm soovitus tugevust.

*Vaata lähemalt neljanda ja viienda kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.*

Tavaliselt on trombotsüütide arv veres täiskasvanud inimesel vahemikus  $157\text{--}372 \times 10^9 / l$ , kriitiliseks piiriks veritsusriski aspektist peetakse trombotsüütide arvu vähenemist alla  $50 \times 10^9 / l$ . Fibrinogeenisisaldus veres peaks jääma vahemikku

1,8–3,5 g/l, kriitiliseks piiriks veritsusriski aspektist peetakse fibrinogeenisisaldust alla 1,0 g/l. Enne suure veritsusriskiga invasiivset protseduuri või operatsiooni ja suure veritsusriskiga patsiendi puhul tuleb patsiendile peale hemogrammi teha hüübimissüsteemi analüüsid, sh mõõta fibrinogeenisisaldust veres.

14		Patsiendil, kes läheb suure veritsusriskiga operatsioonile ja kelle trombotsüütide arv veres enne protseduuri on alla $50 \times 10^9 / l$ , kaaluge trombotsüütide kontsentradi profülaktilist kasutamist üks doos korraga. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
15		Patsiendil, kellele tehakse kesknärvisüsteemi operatsioon (sh silma tagumist segmenti haarav) ja kelle trombotsüütide arv veres enne protseduuri on alla $100 \times 10^9 / l$ , kaaluge trombotsüütide kontsentradi profülaktilist kasutamist üks doos korraga. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
16		Patsiendil, kes läheb suure veritsusriskiga operatsioonile või invasiivsele protseduurile ja kelle fibrinogeenisisaldus veres on alla 1,0 g/l, kaaluge fibrinogeeni kontsentradi profülaktilist kasutamist. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>


Tõendusmaterjal fibrinogeeni kontsentradi profülaktilise kasutamise kohta pärineb neljast süstemaatilise ülevaatest (29, 30, 31, 32) ja ühest juhulikustatud kontrolluuringust (33). Fibrinogeeni kontsentradi mõju patsiendile hinnati suremuse (29, 30), haiglas (31, 32) ja intensiivraviosakonnas viibimise kestuse (33), tüsistuste esinemise (29, 33), kasutatud verekomponentide (29, 32, 33) ja verekaotuse mahu põhjal (31). Ühegi tulemusnäitaja põhjal ei saa fibrinogeeni kontsentradi kasutamist eelistada platseebole või teistele kasutatud komponentidele (värskest külmutatud plasmale, krüopretsipitaadile).

Tõendusmaterjal trombotsüütide kontsentradi kohta pärineb kahest süstemaatilise ülevaatest (34, 35), mis raporteerivad kuue kohortuuringu tulemusi. Kuna kaks uuringut oli laste kohta, jäeti need selle juhendi tõendusest välja. Kahe kaasadud uuringus võrreldi trombotsüütide kontsentradi, plasma või mõlema profülaktilist kasutamist profülaktilise doosi mittekasutamise, kuid ühegi tulemusnäitaja põhjal (intensiivraviosakonnas viibimise kestus, 12 tunni jooksul tekkinud verejooks, 7 päeva jooksul tekkinud verejooks, 30 päeva suremus) ei selgunud statistiliselt uuringurühmade vahel olulist erinevust (36, 37). Ühes

uuringus võrreldi trombotsüütide kontsentradi kasutamist trombopoetiini imiteerivate ravimitega (38), teises uuringus desmopressiiniga (39). Mõlemas uuringus hinnati tulemusnäitajatena protseduurijärgse verejooksu esinemist ja 7 päeva jooksul tekkinud verejooksu, kuid uuringute põhjal ei saa üht sekkumist teistele eelistada (38, 39).

Töörühm andis valdavalt väga madala kvaliteediga uuringute põhjal kolm nõrka soovitus. Tugeva soovitusena ei olnud lisaks tõendusmaterjalist tulenevale teabele ka töörühma hinnangul põhjendatud. Iga patsiendi puhul tuleb raviotsused profülaktilise ravi määramiseks võtta vastu patsiendist lähtuvalt. Töörühm andis soovitusel kasutada profülaktiliselt fibrinogeeni patsiendil, kellel on selle sisaldus enne eeldatavat suurt verekaotust väike, kuna massiivsest verekaotusest põhjustatud koagulopaatiaga kaasneb tavaliselt hüpfibrinogeneemia ja see seostub suurema suremusega. Fibrinogeenisisalduse kohta antud soovitusel põhinevad teistel rahvusvahelistel juhenditel. Lisaks soovis töörühm soovitusel rõhutada, et patsiendil tuleks profülaktiliselt alustada korraga ühe doosi trombotsüütide kontsentradi ülekandega.


*Vaata lähemalt üheksanda kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.*

17		Hemostaasihäirega patsiendi puhul, kes vajab invasiivset sekkumist, konsulteerige spetsiifilise ravi teemal hematoloogiga. <i>Praktiline soovitus</i>
----	---	--

Töörühm pidas vajalikuks sõnastada praktiline soovitus hemostaasihäirega patsiendi ravikordaluse kohta. Suure veritsusriskiga ja/või suure veritsusriskiga operatsioonile minevate püsiva hemostaasihäirega patsientide ravi puhul tuleb multidistsiplinaarsesse meeskonda kaasata ka hematoloog. Vajaduse korral tuleks konsulteerida teises haiglas töötava spetsialistiga.

## **Ägeda verejooksuga patsiendi ravi**

Patsient, kellel on äge jätkuv verejooks, vajab seisundi korduvat hindamist ja sellest sõltuvalt ravitaktika otsustamist. Seisundi hindamisega samal ajal tuleb tegeleda verejooksu koha tuvastamise ja selle sulgemisega. Lisaks on oluline jälgida ja hoida ägeda verejooksuga patsiendi temperatuur normis, et hüübimine taastuks.

<b>18</b>		<p>Ägeda jätkuva verejooksuga patsiendil hinnake verekaotuse suurust ja transfusiooni vajadust kliinilise seisundi ning selle dünaamika põhjal; hindamiseks võite kasutada ATLS-i verekaotuse raskusastme hindamise tabelit (tabel 1).</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
-----------	---	--

Töörühm andis praktilise soovitusena kasutada ägeda jätkuva verejooksuga patsiendi verekaotuse suuruse ja transfusiooni vajaduse hindamiseks ATLS-i (ingl Advanced Trauma Life Support) verekaotuse raskusastme hindamise tabelit.

Täiendkoolitusprogramm ATLS on Ameerika Kirurgide Liidu Traumakomitee välja töötatud ja akrediteeritud kursus arstidele, kes tegelevad traumahaigete raviga. Eestis käivitati programm aastal 2015. Lisaks Eestile on ATLS-i koolitused käivitunud rohkem kui 60 riigis (<https://www.traumakeskus.ee/teadus-ja-koolitus>). ATLS-i verekaotuse raskusastme hindamise tabelit on aja jooksul uuendatud ja aastal 2018 anti välja selle 10. versioon. Töörühm otsustas juhendi jaoks tõlkida tabeli 9. versiooni, kuna selles olev info ei ole aegunud ja lähenemine andmete esitamisel on lugejale ühesemalt mõistetav.

**Tabel 1. ATLS-i verekaotuse raskusastme hindamine<sup>1,2</sup>**



	I ASTE	II ASTE	III ASTE	IV ASTE
<b>Verekaotus (ml)</b>	kuni 750	750–1500	1500–2000	> 2000
<b>Verekaotus rasedal (ml)</b>	< 1000	1000–2000	2000–2700	> 2700
<b>Verekaotus veremahust (%)</b>	kuni 15%	15–30%	30–40%	> 40%
<b>Südame löögisagedus (minutis)</b>	< 100	100–120	120–140	> 140
<b>Süstoolne vererõhk (mmHg)</b>	normaalne	normaalne	langenud	langenud
<b>Pulsirõhk (mmHg)</b>	normaalne või tõusnud	langenud	langenud	langenud
<b>Hingamissagedus (x/min)</b>	14–20	20–30	30–40	> 35
<b>Diurees (ml/h)</b>	> 30	20–30	5–15	minimaalne
<b>Teadvus</b>	kergelt ärev	keskmiselt ärev	ärev, segaduses	segaduses, loid

<b>Vedeliku esialgne asendamine</b>	kristalloid	kristalloid	kristalloid ja vere-komponendid/täisveri	kristalloid ja vere-komponendid/täisveri
-------------------------------------	-------------	-------------	--	--

1 Tabel on tõlgitud Advanced Trauma Life Support (ATLS) 9. versiooni põhjal;

2 Kõik väärtused on toodud 70 kg kaaluva patsiendi näitel.

Traneksaamhape on antifibrinolüütiline preparaat, mida kasutatakse nii suukaudse, veenisise kui ka lokaalse ravimvormina profülaktiliselt veritsusriski vähendamiseks või juba tekkinud veritsuse peatamiseks.

<b>19</b>		Patsiendi puhul, kel esineb äge veritsus või selle kahtlus, kasutage süsteemset traneksaamhapet. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
<b>20</b>		Patsiendil, kel esineb äge seedetrakti verejooks või selle kahtlus, kaaluge süsteemse traneksaamhappe kasutamist. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

Tõendusmaterjal pärineb kümnest süstemaatilisel ülevaatest ja metaanalüüsist. Kahes metaanalüüsis hinnati operatsiooni eel süsteemse traneksaamhappe manustamise mõju traumapatsientide suremusele ja trombemboolilistele tüsistustele (40, 41). Kahes teises metaanalüüsis hinnati süsteemse traneksaamhappe mõju patsientide elumusele, tüsistuste tekkele ägeda veritsuse korral ja ägeda veritsuse ennetamisele eri patsiendirühmades (42, 43). Neljas metaanalüüsis uuriti perioperatiivses perioodis traneksaamhappe manustamise mõju elumusele ja tüsistuste tekkele (44, 45, 46, 47). Nendest kahes uuriti kõiki operatsioone (44, 45), ühes kõiki operatsioone, v.a endoproteesimised ja kardiokirurgilised lõikused (46), ning viimases ortopeedilisi ja kardiokirurgilisi operatsioone (47). Lisaks kaasati kaks metaanalüüsi, milles käsitleti seedetrakti veritsusega patsiente (48, 49).

Traneksaamhappe kasutamine parandas üldist elumust traumapatsientidel (40, 41), ägeda veritsuse (42, 43) ja seedetrakti veritsuse korral (48, 49). Traneksaamhappe kasutamine vähendas perioperatiivses perioodis nii verekaotust kui erütrotsüütide suspensiooni ülekande vajadust (44, 46).


Kaasatud uuringutes ei esinenud statistiliselt olulist erinevust traneksaamhapat saanud ja kontrollrühma vahel trombembooliliste tüsistuste esinemise osas, kuid kuna kaasatud tõendusmaterjali kvaliteet varieerus väga madalast kõrge, tuleb saadud tulemusi tõlgendada teatava ettevaatlikkusega.

Töörühm lähtus soovitude andmisel tõendusmaterjalist ja kliinilisest kogemusest. Traneksaamhappe kasutamise ohutus trombembooliliste tüsistuste tekke osas vajab endiselt uurimist, kuid töörühm andis ühe tugeva soovitude, pidades silmas, et neid patsiente, kelle seisundite puhul traneksaamhappe kasutamine olulisi kõrvaltoimeid või tüsistusi ei tekita, on rohkem, kui neid, kellel need tekkida võivad. Töörühm soovib teise soovitudega rõhutada, et traneksaamhappe kasutamist nendel patsientidel, kellel esineb seedetrakti verejooks või selle kahtlus, tuleb hinnata kliinilisest olukorrast lähtuvalt.

Süsteemset traneksaamhapat tuleb kasutada 1 g boolusena 10 min jooksul, edasi 1 g 8 tunni jooksul.

Ravimiregistri ravimiomaduste kokkuvõtte põhjal ei tohi traneksaamhapat kasutada patsientidel, kellel on ülitundlikkus traneksaamhappe suhtes, äge venoosne või arteriaalne tromboos, kulutuskoagulopaatiaga kaasnevad fibrinolüütilised seisundid (v.a need, kellel esineb domineeriv fibrinolüütilise süsteemi aktivatsioon koos ägeda raske verejooksuga), raske neerukahjustus, krambid anamneesis ([https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC\\_1688058.pdf](https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1688058.pdf)).

*Vaata lähemalt viienda kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.*

21		Varfariinravil oleval patsiendil (sõltumata INR-i väärtusest), kellel on eluohtlik verejooks või peatrauma intrakraniaalse verejooksu kahtlusega, kasutage protrombiini kompleksi kontsentrati. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
----	--	--

Tõendusmaterjali varfariinravil oleva patsiendi varfariini toime neutraliseerimiseks eraldi ei otsitud, kuid kuna ühe käsitlusalas esitatud kliinilise küsimusega (6) sooviti saada vastust ägeda verejooksuga patsientidel kasutatavate ravimite mõju kohta, leiti protrombiini kompleksi kontsentradi kohta süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs (50). Nendes käsitleti varfariini toime neutraliseerimist ja see kanti kuuenda küsimuse tõendusmaterjali ning soovitude kokkuvõtte tabelisse. Protrombiini kompleksi kontsentradi mõju varfariini toime neutraliseerimisele võrreldi värskest külmutatud plasma kasutamisega. Ravimi ja




verekomponendi mõju hinnati suuremuse, kasutatud verekomponentide mahu, tüsistuste tekke, intensiivraviosakonnas ja haiglaravil viibimise kestuse põhjal. Ühegi tulemusnäitaja põhjal ei leitud uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust.

Töörühm arvestas soovitusel sõnastamisel lisaks tõendusmaterjalile Ravimiameti registrist saadud teabe, Haigekassa tervishoiuteenuste loetelust saadud teabe ja ülemaailmsete soovitustega. Inimese protrombiini kompleksi manustamisega õnnestub pärsitud hüübivusega patsiendi hemostaas saavutada oluliselt kiiremini, kui see on võimalik värskest külmutatud plasma või K-vitamiini manustamisega (vastavalt 10 vs. > 60 min). Ägeda verejooksu korral on kõige kriitilisem verejooksu peatumise kiirus. Varfariinravil olevate patsientide puhul, kellel on eluohtlik verejooks või peatrauma intrakraniaalse verejooksu kahtlusega, tuleb protrombiini kompleksi kontsentraati kasutada kohe, sõltumata INR-i väärtusest. Lisaks protrombiini kompleksi kontsentraadile tuleb patsiendile manustada K-vitamiini. Patsiente, kellele manustatakse protrombiini kompleksi kontsentraati, tuleb hoolikalt jälgida intravaskulaarse koagulatsiooni või tromboosi sümptomite suhtes. Erakorralise kirurgia või eluohtliku massiivse verejooksuga kulgeva seisundi ravis on protrombiini kompleksi kasutamine elupäästev ravivõte. Kui protrombiini kompleksi kontsentraati pole võimalik kasutada, tuleb patsiendile teha plasmaülekanne.

Lisateavet varfariinravil oleva patsiendi käsitlemise kohta saate lugeda Eesti Anestesioloogide Seltsi juhendist (lisa 3).

*Vaata lähemalt kuuenda kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.*


22		Ägeda jätkuva verejooksuga patsiendi hemostaasihäirete korrigeerimisel lähtuge anamneesist ja analüüside tulemustest. <i>Praktiline soovitus</i>
----	---	---

Hemostaasihäire korrigeerimiseks on vaja teada patsiendi anamneesi ja kaasuvaid haigusi, kasutatavaid ravimeid, varasemaid sekkumisi. Tuleb uurida, kas kasutatakse hüübimist mõjutavaid ravimeid ja millal neid viimati manustati.

Järgneva ravi planeerimisel tuleb lähtuda anamneesist ja analüüside tulemustest ning otsustada selle järgi nende edasine transfusioonravi. Verekomponentide kasutamise näidustused, vastunäidustused, säilitamis- ja transporditingimused ning teabe valmistamise ja kvaliteedinäitajate kohta leiate ravijuhendile lisatud

Põhja-Eesti Regionaalhaigla verekeskuse dokumentidest „Verekomponentide spetsifikatsioonid“ (lisa 4), mida on juhendi koostajad sihtrühma silmas pidades kohandanud.

Ägeda jätkuva verejooksuga patsiendil tuleks eelmisest ravivõttest 15–30 minuti möödumisel võtta happealuse tasakaalu analüüs ja teha võimaluse korral tromboelastomeetria (nt ROTEM, Quantra). Tunniajalise intervalliga tuleb teha hemogramm ja hemostaasiuuringud (aPTT, PT/INR, anti-Xa, fibrinogeen). Kui esineb trombotsüütide funktsioonihäire kahtlus, on soovitatav hinnata ka trombotsüütide funktsiooni. Kui patsient on kasutanud antikoagulanti, tuleb analüüsi valik teha olenevalt kasutatud ravimist (vt lisa 3).

23		Ägeda jätkuva verejooksuga patsiendil kontrollige kaltsiumisisaldust veres ja korrigeerige hüpokaltseemia. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
----	---	--




Tõendusmaterjal pärines kolme jälgimisuuringu tulemustest (51, 52, 53). Tõendusmaterjal on küsimust arvestades kaudne, kuna kõikides uuringutes hinnati hüpokaltseemia ja tekkinud tüsistuste seost, mitte seda, milline on kaltsiumi kasutamise mõju. Ühes uuringus hinnati rasedate sünnitusjärgse verejooksu ja varem analüüsitud hüpokaltseemia seost ja leiti, et nendel, kellel oli diagnoositud hüpokaltseemia, tekkis sünnitusjärgne verejooks sagedamini (51). Teises uuringus vaadeldi seedetrakti ülaosa verejooksu ja hüpokaltseemia esinemise seost. Hüpokaltseemiaks peeti kaltsiumisisaldust alla 1,16 mmol/l ja tõsise hüpokaltseemiaga oli tegu siis, kui kaltsiumisisaldus veres oli alla 1,0 mmol/l. Hüpokaltseemia uuringurühmas esines statistiliselt enam tüsistusi kui kontrollrühmas (52). Kolmandas uuringus hinnati traumapatsientidel hüpokaltseemia ja tüsistuste tekke seost suuremuse, verekomponentide ülekannete

arvu, massiivse transfusiooni vajaduse ja tüsistuste tekke võimaluse põhjal. Ühegi tulemusnäitaja põhjal ei selgunud statistiliselt olulised tulemused (53).

Töörühm andis väga madala tõendusmaterjali põhjal tugeva soovituse, kuna kaltsiumi kasutamine on massiivse verejooksuga patsientide hüpokaltseemia ravis tugevalt juurdunud ravipraktika ja selles ei ole põhjust kahelda. Kaltsiumit manustatakse patsiendile juba kiirabis, teel haiglasse. Haiglasse jõudes tehakse patsiendile analüüsid, seejuures määratakse kaltsiumisisaldus veres. Kui patsiendil püsib hüpokaltseemia, tuleb see korrigeerida.

Vaata lähemalt kuuenda kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.

Trombotsüütide kontsentradi ülekannet kasutatakse profülaktilise ravina ja selliste jätkuva verejooksuga patsientide ravis, kelle trombotsüütide arv veres on vähenenud alla kriitilise piiri. Trombotsüütide kontsentradi kasutamise vajadus selgub analüüside põhjal.

24		Ägeda jätkuva verejooksuga patsiendile tehke trombotsüütide kontsentradi ülekanne, kui trombotsüütide arv veres on alla $50 \times 10^9 / l$ . <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
25		Hulgitrauma, ajutrauma või spontaanse intrakraniaalse verejooksuga patsiendile tehke trombotsüütide kontsentradi ülekanne, kui trombotsüütide arv veres on alla $100 \times 10^9 / l$ . <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
26		Patsiendile, kelle verejooks ei ole raske või eluohtlik, kaaluge trombotsüütide kontsentradi ülekande tegemist, kui trombotsüütide arv veres on alla $30 \times 10^9 / l$ . <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>


Tõendusmaterjalina on kasutatud samu allikaid, mille põhjal anti profülaktilise ravi soovitus. Tõendusmaterjal trombotsüütide kontsentradi kohta pärines kahest süstemaatilisesst ülevaatest (34, 35), mis raporteerisid kuue kohortuuringu tulemusi. Kuna kaks uuringut oli laste kohta, jäeti need selle juhendi tõendusest välja. Kahes kaasatud uuringus võrreldi trombotsüütide kontsentradi, plasma või mõlema profülaktilist kasutamist profülaktilise doosi mittekasutamisega, kuid ühegi tulemusnäitaja põhjal (intensiivraviosakonnas viibimise kestuse, 12 tunni jooksul tekkinud verejooks, 7 päeva jooksul tekkinud verejooks, 30 päeva suremus) ei selgunud statistiliselt olulist erinevust uuringurühmade vahel (36-37). Ühes uuringus võrreldi trombotsüütide kontsentradi kasutamist trombopoetiini retseptori agonistidega (38), teises uuringus kasutati kontrollrühmas desmopressiini (39). Mõlemas uuringus hinnati tulemusnäitajatena protseduuri-järgse verejooksu esinemist ja 7 päeva jooksul tekkinud verejooksu, kuid uuringute põhjal ei saa üht sekkumist teistele eelistada (38, 39).

Töörühm andis vaatamata kaudsele ja väga madalale tõendusmaterjalile trombotsüütide kontsentradi kasutamise kohta kaks tugevat ja ühe nõrga

soovituse. Soovituste sõnastamisel tugineti ülemaailmselt hinnatud ravijuhendite (juhend NICE Suurbritanniast) soovitustele ja kliinilisele ravipraktikale. Kasutatav trombotsüütide kontsentradi dooside arv sõltub trauma tõsidusest, veritsusriski suuruselt, patsiendi trombotsüütide arvust veres ning hemostaasist. Ravi tuleks võimaluse korral alustada ühe doosiga, kuid väga tõsise trombotsütoopeniaga patsientidel ja nendel patsientidel, kellel haarab verejooks kesknärvisüsteemi, võib ravis kaaluda ka mitme doosi korruga kasutamist. Pärast sekkumist tuleb hinnata patsiendi seisundit ja vajaduse korral ravi korrata.

*Vaata lähemalt üheksanda kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.*

Kui patsiendi verejooksu pole suudetud kirurgilise sekkumise, traneksaanhappe ja kaltsiumi kasutamise ning varasemate verekomponentide ülekannetega peatada, hinnake patsiendi seisundit ja kasutage järgmiseid raviviise.

27		<p>Ägeda verejooksuga patsiendi puhul, kel on jätkuv hemostaasihäire ja eelnev traneksaanhappe ja kaltsiumi manustamine ning transfusioonravi ei ole tulemust andnud, kaaluge järgmise ravivõimalusena protrombiini kompleksi faktorite kontsentradi, desmopressiini või rekombinantse VIIa faktori kasutamist.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
----	---	---

Tõendusmaterjal pärineb viiest süstemaatiliselt ülevaatest ja metaanalüüsist (50, 54, 55, 56, 57). Kahes metaanalüüsis võrreldi rekombinantse VIIa faktori kasutamist platseeboga (54, 55), ühes metaanalüüsis võrreldi desmopressiini kasutamist platseeboga (56), ühes protrombiini kompleksi kontsentradi kasutamist selle mittekasutamisega (57) ja viimases protrombiini kompleksi kontsentradi kasutamist värskest külmutatud plasma kasutamisega varfariini toime neutraliseerimiseks (50).

Suremust hinnati viies metaanalüüsis (50, 54, 55, 56, 57). Nelja uuringu põhjal ei selgunud statistiliselt olulisi erinevusi uuringurühmade vahel, kuid metaanalüüsis, mis võrdles protrombiini kompleksi kontsentradi kasutamist selle mittekasutamisega (57), oli protrombiini kompleksi kontsentradi saanutel suurem tõenäosus surra, sõltumata sellest, et verekaotuse maht rühmade vahel statistiliselt ei erinenud. Kuigi tegu on statistiliselt olulise tulemiga, on usaldusvahemik lai (OR 4,28 (95% CI: 0,46 kuni 40,07)) ja tegu on väga madala kvaliteediga uuringuga. Kasutatud verekomponentide mahtu hinnati neljas metaanalüüsis (50, 54, 55, 56), kuid tulemuste põhjal ei ole võimalik ühtegi raviviisi

teisele eelistada. Tüsistuste esinemist hinnati viies metaanalüüsis (50, 54, 55, 56, 57), kuid ka selle tulemusnäitaja põhjal ei ole võimalik ühtegi raviviisi teisele eelistada. Verekaotuse mahtu hinnati kolmes metaanalüüsis (54, 56, 57). Nendel patsientidel, kellele manustati VIIa faktorit, oli verekaotus võrreldes platseeborühmaga väiksem (54). Nendel patsientidel, kellele tehti kardio-kirurgiline või ortopeediline lõikus ning kelle ravis kasutati desmopressiini, oli verekaotus võrreldes platseeboga statistiliselt oluliselt väiksem (56). Protrombiini kompleksi kontsentradi saanute ja selle mittesaanute verekaotuse maht ei olnud statistiliselt olulise erinevusega (57). Intensiivraviosakonnas ja haiglas üldiselt viibimise kestuse puhul ei selgunud uuringurühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi (50, 54).

Tõendusmaterjali kvaliteet hinnati kokkuvõttes väga madalaks.

Töörühm andis tõendusmaterjali ja kliinilise kogemuse põhjal nõrga soovitus. Nende patsientide ravis, kel püsib hemostaasihäire, tuleks järgmise raviviisina kasutada protrombiini kompleksi kontsentraati, desmopressiini, fibrinogeeni kontsentraati või rekombinantset VIIa faktorit sõltuvalt patsiendi seisundist ja hüübimisanalüüside tulemustest. See, millise ravivõimalusega jätkatakse, sõltub patsiendi seisundist, võetud analüüside tulemustest, arsti põhjendatud otsusest ja ravimi või verekomponendi kättesaadavusest.

Protrombiini kompleksi kontsentraat on ravim, mis sisaldab kontsenteeritud vitamiin K-st sõltuvaid koagulatsiooni faktoreid (II, VII, IX ja X hüübimisfaktorit). Inimese protrombiini kompleksi manustamine suurendab K-vitamiinist sõltuvate hüübimisfaktorite sisaldust veres ja võib ajutiselt korrigeerida koagulatsioonihäiret patsientidel, kellel on ühe või rohkema faktori vaegus.

VII hüübimisfaktor on aktiivse seriini proteaasi faktori (VIIa) proensüüm, mille kaudu saab alguse hüübimise nn väline rada. Koefaktori ja VIIa faktori kompleksi aktiveerib X ja IX hüübimisfaktorit, mistõttu moodustuvad faktorid IXa ja Xa. Hüübimiskaskaadi järgneva aktiveerumise käigus aktiveerub protrombiin (II hüübimisfaktor) ja muutub verehüübeks. Trombiini mõjul muutub fibrinogeen fibriniks, mille tulemusel tekib tromb. Trombiini tekkimine on eluliselt tähtis ka trombotsüütide funktsioonile kui osale primaarsest hemostaasist.

Isoleeritud VII hüübimisfaktorit tõsine vaegus viib trombiini vähenenud moodustumiseni ja põhjustab eelsoodumuse veritsuste tekkeks, sest häirub fibrini moodustumine ja esmane hemostaas. Isoleeritud IX hüübimisfaktorit vaegus on

üks klassikalistest hemofiliatest (B-hemofilia). Isoleeritud II hüübimisfaktori või X hüübimisfaktori vaegus on väga harv, kuid tõsistel juhtudel põhjustavad need verejooksu sarnaselt klassikalise hemofiiliaga ([https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC\\_1230174.pdf](https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1230174.pdf)).





Desmopressiin on struktuurilt sarnane loodusliku hüpopüüsihormooni arginiinvasopressiiniga. Erinevus seisneb tsüsteiini desaminatsioonis ja L-arginiini asendamises D-arginiiniga. Selle tulemusel püsib kliinilises annuses toime märkimisväärselt kauem ja puudub täielikult vasokonstriktorne toime. Suures koguses (0,3 µg/kg) veeni manustatuna põhjustab desmopressiin vereplasmas 2–4-kordse VIII faktori koagulatiiivse aktiivsuse suurenemise (VIII:C). Ühtlasi suureneb von Willebrandi faktori antigeeni (vWF:Ag) sisaldus plasmas, kuid väiksemal määral. Samal ajal vabaneb ka koe plasminogeeni aktivaator (t-PA).

Desmopressiini manustamise järel on patsientidel täheldatud ka veritsusaja lühenemist või normaliseerumist ureemiaga, maksatsirroosiga, kaasasündinud või ravimitest tingitud trombotsüütide düsfunktsiooniga või ebaselge etioloogiaga veritsusaja pikenedamisega ([https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC\\_1064405.pdf](https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1064405.pdf)).

Aktiveeritud rekombinantne VII hüübimisfaktor (rVIIa) muundab koefaktoriga seondudes IX faktori aktiveeritud faktoriks (IXa) ja X faktori aktiveeritud faktoriks (Xa), mis omakorda soodustab väikeste protrombiinikoguste esialgset konverteerumist trombiiniks. Trombiin viib trombotsüütide ning V ja VIII faktori aktiveerumiseni vigastuskohas ning soodustab fibrini teket fibrinogeenist, mille tulemusena moodustub hemostaatiline tromb. VIIa faktori farmakodünaamiline toime on seotud Xa faktori, trombiini ja fibrini lokaalse moodustumise kiirendamisega. ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006020910987/anx\\_10987\\_et.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006020910987/anx_10987_et.pdf))

*Vaata lähemalt kuuenda kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.*

Patsiendi seisundi stabiliseerimiseks on järgmise ravisammuna tähtis korrigeerida verekaotuse järel tekkinud aneemia. Aneemia korrigeerimisel võetakse arvesse patsiendi hemodünaamilist seisundit ja hemoglobiini väärtust.

28		Ägeda verekaotuse järel tekkinud aneemiaga patsiendile, kes on hemodünaamiliselt stabiilne ja kelle hemoglobiini väärtus on alla 70 g/l, tehke erütrotsüütide suspensiooni ülekanne. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
29		Patsiendile, kel on esinenud äge verejooks ja kelle seisund on kliiniliselt stabiilne ning puuduvad jätkuva veritsuse tunnused, tehke erütrotsüütide suspensiooni ülekande näidustuse olemasolul erütrotsüütide suspensiooni ülekanne üks doos korraga. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
30		Ägeda verekaotuse järel tekkinud aneemiaga patsiendile, kes on hemodünaamiliselt stabiilne ja kelle hemoglobiini väärtus on 70–100 g/l, kaaluge erütrotsüütide suspensiooni ülekande tegemist, arvestades patsiendi kliinilise seisundi ning kaasuvate haigustega. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
31		Ägeda verekaotuse järel tekkinud aneemiaga patsiendile, kes on hemodünaamiliselt stabiilne, kel on südame-veresoonkonna haigus ja kelle hemoglobiini väärtus on alla 90 g/l, kaaluge erütrotsüütide suspensiooni ülekande tegemist. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>

Tõendusmaterjal ägeda verekaotuse järel tekkinud aneemiaga patsientidele erütrotsüütide suspensiooni ülekande tegemiseks pärineb seitsmest metaanalüüsist (58, 59, 60, 61, 62, 63, 64). Kahes metaanalüüsis hinnati liberaalse ja restriktiivse transfusioonistrateegia mõju eri tulemusnäitajatele südameoperatsioonide (58, 59), kahes metaanalüüsis ortopeediliste operatsioonide (60, 62) ning ühes metaanalüüsis ägeda seedetrakti verejooksu järel (61). Ühes metaanalüüsis keskenduti vanemaealiste patsientide postoperatiivse perioodi ravitulemustele (64), ühes uuringus hinnati spetsiifiliselt varasema südame-veresoonkonna haigusega patsientide tulemusi postoperatiivses perioodis (63).

Restriktiivse transfusioonistrateegia korral oli erütrotsüütide suspensiooni ülekande lävendiks hemoglobiinisisalduse vähenemine alla 70 g/l (mõnes uuringus oli lävend ka kõrgem) või sümptomaatiline aneemia. Liberaalse transfusioonistrateegia korral oli erütrotsüütide suspensiooni ülekande lävendiks 80–113 g/l. Seedetrakti verejooksu korral märgati restriktiivse transfusioonistrateegia rühmas väiksemat suremust (61). Kardiokirurgia ja ortopeedilise operatsiooni

järel ei esinenud liberaalse ja restriktiivse transfusioonistrateegia rühmade vahel suuremas olulisel erinevust. Samas leiti vanemaelisi patsiente käsitletud metaanalüüsis (64), et restriktiivse transfusioonistrateegia rühmas oli suurem oluliselt suurem kui liberaalse transfusioonistrateegia rühmas. Varasema südameveresoonekonna haigusega patsiente uurinud metaanalüüs näitas, et müokardi infarkti tekkerisk oli restriktiivse transfusioonistrateegia rühmas oluliselt suurem kui liberaalse strateegiaga rühmas. Samuti oli restriktiivse transfusioonistrateegia rühmas suurem suremus, kuid rühmade erinevus polnud statistiliselt oluline (63). Kahes teises metaanalüüsis seevastu ei olnud südameoperatsioonide järel restriktiivse transfusioonistrateegia kasutamine seotud suurema tüsistuste riskiga (58, 59).

Restriktiivse transfusioonistrateegia korral vähenes oluliselt ülekantud erütrotsüütide suspensiooni dooside arv (58, 61, 62).

Tõendatuse aste hinnati madalaks muuhulgas tõendusmaterjali kaudsuse tõttu.

Tõendusmaterjal selle kohta, et anda soovitus erütrotsüütide suspensiooni ülekande tegemiseks üks doos korraga, pärines ühest juhuslikustatud kontrolluuringust (65) ja viiest retrospektiivsest uuringust (66, 67, 68, 69, 70). Ainsas juhuslikustatud kontrolluuringus võrreldi erütrotsüütide suspensiooni ühe doosi kasutamise mõju kahe doosi kaupa kasutamisega kogu ülekantud erütrotsüütide suspensiooni dooside arvule kuni 30 päeva pärast sünnitust. Ühe doosi erütrotsüütide suspensiooni korraga manustamine vähendas kuni 30 päeva jooksul pärast sünnitust oluliselt ülekantud dooside hulka võrreldes kahe või enama doosi korraga manustamisega (65). Viies retrospektiivses uuringus hinnati tulemusnäitajaid enne ja pärast erütrotsüütide suspensiooni ühe doosi kaupa manustamise protokollide kasutusele võtmist eri patsiendirühmades. Ühe doosi protokollide kasutamisega vähenes oluliselt erütrotsüütide suspensiooni kasutamine. Samas ei leitud, et ühe doosi protokollide kasutamisega kaasneks statistiliselt oluline erinevus suuremas või haiglaravipäevade arvus patsiendi kohta (66, 67, 68, 69, 70).


Tõendatuse aste hinnati väga madalaks tõendatuse kaudsuse ja tõendusmaterjali madala kvaliteedi tõttu.

Töörühm andis tõendusmaterjalile ja kliinilisele kogemusele tuginedes kaks tugevat ning kaks nõrka soovitus. Tugevad soovitused anti kliiniliselt stabiilse, jätkuva verejooksuta patsiendi kohta, kelle hemoglobiinisaldus veres on alla



70 g/l ja kellele tehakse erütrotsüütide suspensiooni ülekannet ühe doosi kaupa. Nõrgad soovitused anti nende patsientide kohta, kelle hemoglobiinisaldus jääb vahemikku 70–100 g/l või kellel on kaasuvana südame-veresoonkonna haigus ning kelle hemoglobiinisaldus on alla 90 g/l. Stabiilsele patsiendile, kelle verejooks on peatunud, kantakse erütrotsüütide suspensiooni ühe doosi kaupa rahulikus tempos (üldjuhul üks doos 1,5–2 tunni jooksul, tsirkuloorse ülekoormuse riskifaktorite esinemisel üks doos 2–4 tunni jooksul). Ägeda verekaotuse järel soovitatakse erütrotsüütide suspensiooni üle kanda, et saavutada hemoglobiini väärtus 70–90 g/l sõltuvalt patsiendi seisundist ja kaasuvatest haigustest. Kui verejooks on peatunud, ei ole näidustusi hemoglobiini füsioloogilise sisalduse taastamiseks transfusioonraviga. Korraga ühe doosi manustamise kohta on antud soovitused ka rahvusvahelistes juhendites ja tööühma hinnangul on vaja seda rõhutada. Kui patsiendi hemoglobiin on < 70g/l, jätkub verejooks, esineb hemodünaamika ebastabiilsus või ilmnevad ägeda isheemia tunnused, tuleb korraga rohkem doose manustada.


*Vaata lähemalt seitsmenda ja kaheksanda kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.*

32		<p>Patsiendi puhul, kel on esinenud äge verejooks, kelle seisund on kliiniliselt stabiilne, kel puuduvad jätkuva veritsuse tunnused, hemostaasihäired ja nihked hüübimisanalüüsides ning kes ei kasuta hüübimissüsteemi mõjutavaid ravimeid, ärge kasutage plasmat, plasmaderivaate ega trombotsüüte.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
----	---	---

Tööühm võttis soovituse sõnastamisel arvesse ülemaailmseid soovitusi ja tugines kliinilisele praktikale. Tööühma hinnangul on oluline rõhutada, et patsientidele, kellel on esinenud äge verejooks, aga kelle seisund on kliiniliselt stabiilne, kel puuduvad jätkuva veritsuse tunnused, hemostaasihäired ja nihked hüübimisanalüüsides ning kes ei kasuta hüübimissüsteemi mõjutavaid ravimeid, ei ole näidustatud profülaktiliselt ega raviks plasma, plasmaderivaatide ega trombotsüütide kasutamine.

## Massiivse verejooksuga patsiendi ravi

Massiivne verekaotus on üks järgnevatest olukordadest: verekaotus  $\geq 50\%$  eeldatavast veremahust kuni 3 tunni jooksul; verekaotus  $\geq 100\%$  eeldatavast veremahust kuni 24 tunni jooksul või verekaotus  $\geq 150$  ml minutis. Massiivse verekaotuse puhul kasutatakse esmase ravina juba kiirabis lisaks traneksaamhappele kaltsiumit. Eestis kasutatakse peamiselt kaltsiumglükonaati või kaltsiumkloriidi.



33		Massiivse verejooksuga patsiendil kontrollige kaltsiumisisaldust veres ja korregeerige hüpokaltseemia. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
----	---	--

Tõendusmaterjal pärines kolme jälgimisuuringu tulemustest (51, 52, 53). Tõendusmaterjal on küsimust arvestades kaudne, kuna kõikides uuringutes hinnati hüpokaltseemia ja tekkinud tüsistuste seost, mitte seda, milline on kaltsiumi kasutamise mõju. Ühes uuringus hinnati sünnitusjärgse verejooksu ja raseduse ajal analüüsidega tuvastatud hüpokaltseemia seost ning leiti, et naistel, kellel oli diagnoositud hüpokaltseemia, esines sünnitusjärgset verejooksu sagedamini (51). Teises uuringus vaadeldi hüpokaltseemia ja seedetrakti ülaosa verejooksu tekkeriski seost. Hüpokaltseemiaks peeti kaltsiumisisaldust alla 1,16 mmol/l ja tõsiseks hüpokaltseemiaks vere kaltsiumisisaldust alla 1,0 mmol/l. Hüpokaltseemiaga patsientide rühmas esines statistiliselt enam tüsistusi kui kontrollrühmas (52). Kolmandas uuringus hinnati traumaga patsientide seas hüpokaltseemia ja tüsistuste tekke seost suuremuse, verekomponentide ülekannete arvu ja massiivse transfusiooni vajaduse põhjal. Ühegi tulemusnäitaja puhul ei esinenud statistiliselt olulist erinevust (53).

Töörühm andis väga madala tõendusmaterjali põhjal tugeva soovituse, kuna kaltsium on hüübimiskaskaadi toimimisel hädavajalik komponent ning seetõttu on selle kasutamine kõigi jätkuva verejooksuga patsientide hüpokaltseemia ravis vajalik. Kaltsiumi kasutamine on juurdunud ravipraktika ja selles ei ole põhjust kahelda. Haiglasse jõudes tehakse patsiendile analüüsid, seejuures määratakse kaltsiumisisaldus veres. Kui patsiendil püsib hüpokaltseemia, tuleb see korregeerida.

*Vaata lähemalt kuuenda kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.*

Fibrinogeen on peamiselt maksas sünteesitav proteiin, millest moodustub hüübimisprotsessis trombiini toimel ning XIII faktori ja kaltsiumi juuresolekul fibrin. Massiivse verekaotuse korral suureneb fibrinogeenisisaldus veres. Hemostaasihäire süveneb, kui fibrinogeenisisaldus veres on alla 1,0 g/l.

34		<p>Ägeda verejooksuga patsiendile, kellele on näidustatud massiivne transfusioon ja kelle fibrinogeenisisaldus on alla 1,5 g/l, manustage 3–4 g fibrinogeeni kontsentrati või ekvivalentses koguses krüopretsipitaati (15–20 üksikdoosi või 5–6 puulitud doosi).</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
35		<p>Ägeda sünnitusjärgse verejooksuga patsiendil, kellele on näidustatud massiivne transfusioon ja kelle fibrinogeenisisaldus on alla 2 g/l, kaaluge 3–4 g fibrinogeeni manustamist või ekvivalentses koguses krüopretsipitaati (15–20 üksikdoosi või 5–6 puulitud doosi).</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>

Tõendusmaterjal pärines neljast süstemaatiliselt ülevaatest (29, 30, 31, 32), kahest juhuslikustatud kontrollrühmaga uuringust (33, 71) ja ühest jälgimisuuringust (51). Fibrinogeeni kontsentrati mõju patsiendile hinnati suuremuse (29, 30), haiglas (31, 32) ja intensiivraviosakonnas viibimise kestuse (33), tüsistuste esinemise (29, 33), kasutatud verekomponentide (29, 32, 33) ja verekaotuse mahu (31) põhjal. Ühegi tulemusnäitaja põhjal ei saa eelistada fibrinogeeni kontsentrati kasutamist platseebole või teistele kasutatud komponentidele (värskelt külmutatud plasma, krüopretsipitaat). Krüopretsipitaadi kasutamise mõju võrreldi platseeboga ja leiti, et krüopretsipitaadi transfusioon ei olnud seotud ei 6 tunni, 6–24 tunni ega ka 24 tunni kuni 30 päeva suuremusega (71). Rasedate sünnitusjärgse verejooksu ja fibrinogeenisisalduse eelneva vähenemise seost uuriti ühes uuringus, kuid saadud tulemused ei olnud statistiliselt olulised (51). Kokkuvõttes oli tõendusmaterjal väga madala kvaliteediga.

Töörühm andis väga madala tõendusmaterjali põhjal kaks tugevat soovitus, kuna uuringute põhjal ei selgunud fibrinogeeni kontsentrati või krüopretsipitaadi kasutamise negatiivset mõju patsiendile. Fibrinogeenisisalduse korrigeerimise vajadust hinnatakse analüüsides tulemuste põhjal. Fibrinogeen on oluline komponent hüübimissüsteemi toimimises ja seepärast on tähtis seda korrigeerida neil patsientidel, kellel on äge verejooks (sh äge sünnitusjärgne verejooks), mis vajab massiivset transfusiooni. Soovitus kasutada fibrinogeenisisalduse

väärtused ja kasutatav kogus on võetud üle teiste riikide ravijuhendite soovistest.

*Vaata lähemalt üheksanda kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.*

Tänapäeval kasutatakse ainult madala anti-A ja anti-B tiitriga 0-grupi täisverd, et see sobiks ohutuks ülekandeks kõikidele patsientidele. See lihtsustab ka tootmist, kuna võimaldab valida doonoreid kitsama rühma korduvdoonorite hulgast, mis suurendab veelgi toote turvalisust. Tegu on täisvere preparaadi valmistamise kaasajastatud meetodiga, mille käigus kogutakse verd spetsiaalse filterüsteemi abil, mis jätab täisvere preparaati alles erütrotsüüdid ja trombotsüüdid, kuid eemaldab leukotsüüdid ning nendega seotud viirused. Tänapäeval kasutatakse täisvere doonoritena ainult meesdoonoreid, sest nende hulgas on rohkem madala tiitriga doonoreid. Samuti esineb neil harvem antileukotsütaarseid antikehi ja nii välditakse TRALI (ingl *transfusion-related acute lung injury*) tekkeriski.


#### **Verekomponentide asendamine erakorralises situatsioonis**

- Erakorralises situatsioonis abi osutamise korral võib ilma patsiendi vere immuunhematoloogiliste uuringuteta meespatsiendile ja üle 50-aastasele naispatsiendile kanda üle 0 RhD-positiivset erütrotsüütide suspensiooni ja AB-veregrupiga plasmapreparaate ning lapsele ja kuni 50-aastasele naispatsiendile 0 RhD-negatiivset erütrotsüütide suspensiooni ja AB-veregrupiga plasmapreparaate.
- Elupäästvas situatsioonis võib arstliku otsusega kõigile patsientidele üle kanda 0 RhD-positiivset erütrotsüütide suspensiooni.
- Massiivse transfusiooni vajadusega patsiendile on lubatud üle kanda kontrollitud madala anti-A ja anti-B tiitriga 0-veregrupi täisverd.
- Trombotsüütide kontsentradi ja tööstuslikult toodetud plasma asendamine erakorralises situatsioonis toimub tootja juhiste järgi.

RhD-positiivseks loetakse isik, kelle erütrotsüütidel on olemas D-antigeen ning RhD-negatiivseks isik, kellel D-antigeen puudub. Universaalne doonor, kelle verd võib kõigile isikutele uuringuteta üle kanda, on 0-veregrupiga. Võimaluse korral arvestatakse ka RhD-kuuluvusega, et ennetada RhD-negatiivsel fertiilses eas naisel anti-D antikeha kujunemist, mis on peamine loote ja/või vastündinu hemolüütilise tõve põhjustaja. Euroopa elanikkonnast on > 85% RhD-positiivsed, seega võimalus, et ilma uuringuteta vereülekannet vajab fertiilses eas naisterahvas, kes on RhD-negatiivne, on suhteliselt harv. Kui valikus on elupäästev 0 RhD-positiivne vereülekanne või potentsiaalselt tulevikus tekkida

võiv loote ja/või vastsündinu hemolüütiline tõbi, mis on tänapäeval raseduse ajal jälgitav ja ravitav, siis ei ole RhD-kuuluvus vastunäidustuseks.

Massiivne transfusioon on vähemalt 10 doosi erütrotsüütide suspensiooni (ERS) ülekannet 24 tunni jooksul või üle nelja doosi ERS-i ülekannet vähem kui ühe tunni jooksul.

36		<p>Ägeda verejooksuga patsiendi puhul, kellele on näidustatud massiivne transfusioon, kaaluge madala anti-A ja anti-B tiitriga 0-grupi täisvere ülekande kasutamist.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
----	---	--

Tõendusmaterjal põhineb ühel süstemaatilisel ülevaatel (72), mis koondas ühe juhuslikustatud kontrolluuringu (73) ja viie jälgimisuuringu (74, 75, 76, 77, 78) tulemusi, ning neljal jälgimisuuringul (79, 80, 81, 82). Kaasatud allikad on avaldatud viimase viie aasta jooksul ja muid uuringuid lisaks madala anti-A ja anti-B tiitriga 0-grupi täisvere ülekande kasutamise kohta ei leitud. Uuringud viitavad, et uuendatud põhimõtetele kogutav filtreeritud täisvere toode on populaarsust kogumas.




Madala anti-A ja anti-B tiitriga 0-grupi täisvere kasutamise eelis selgus eraldi verekomponentide ülekannete ees suremuse (76, 78, 82) ja kasutatud verekomponentide arvu (76, 79) põhjal. Ühes uuringus leiti vastupidine tulemus – eraldi komponentide ülekannet saanud patsientidel kasutati statistiliselt oluliselt vähem verekomponente (78). Statistiliselt olulisi erinevusi ei selgunud täisvere ülekande, trombotsüütide kontsentratsiooni ega krüopretsipitaadi ülekande osas ega kasutatud toodete koguarvuse (75, 79, 80), lisaks eelnevale veel haiglas viibimise kestuse osas (75, 80). Kuna valdavalt oli tegu jälgimisuuringutega, hinnati tõendusmaterjali kvaliteeti väga madalaks.

Täisvere kasutamise eelis ilmneb tugevalt haiglaeelses etapis, reanimobiili või helikopteri transpordi ajal, kui veremahu kiire korvamine on kriitilise tähendusega ja täisvere kaasa komplekteerimine on märksa lihtsam kui võtta kaasa kõiki verekomponente eraldi. Töörühm andis kliinilisele kogemusele ja tõendusmaterjalile tuginedes nõrga soovitusena. Kuigi tõendusmaterjali hulgas oli kolm uuringut, milles tuli suremuse põhjal välja täisvere kasutamise eelis, ei ole töörühm kindel, et madala anti-A ja anti-B tiitriga 0-grupi täisverd peaks alati eelistama eraldi verekomponentide ülekandele. Lisaks ei pruugi madala anti-A ja anti-B tiitriga 0-grupi täisveri olla alati kättesaadav. Madala anti-A

ja anti-B tiitriga 0-veregrupi täisveri valmistatakse nii RhD-positiivsetelt kui ka -negatiivsetelt doonoritelt kogutud verest, seega võib suhteline kasutamise vastunäidustus ülekandeks olla tingitud patsiendi vanusest, soost või patsiendil leiduvatest erütrotsütaarsetest antikehadest. Elupäästvas situatsioonis vastunäidustusi ei ole.

*Vaata lähemalt kümnenda kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.*

Mitmes Eesti haiglas on ägedate situatsioonide kiireks lahendamiseks kasutusele võetud massiivse transfusiooni protokollid (MTP), milles on kirjeldatud, mida teha massiivse verekaotusega patsiendiga ning milliseid veretooteid ja missugustes vahekordades transfusioonil kasutada.

37		<p>Ägeda verejooksuga patsiendi puhul, kellel on massiivse transfusiooni vajadus, kaaluge parema ravitulemuse saavutamiseks massiivse transfusiooni protokollid järgimist.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
38		<p>Iga haigla transfusioonravi eest vastutaval meeskonnal on soovitatav koostada haigla eripärast lähtuv massiivset transfusiooni vajavate patsientide käsitusjuhend.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
39		<p>Patsient, kes vajab massiivset transfusiooni ja kelle seisund võimaldab transportimist, tuleb viia kõrgema etapi haiglasse, kus on võimekus järgida massiivse transfusiooni protokollid.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>

Tõendusmaterjal põhines neljal süstemaatilisel ülevaatel ja metaanalüüsil (83, 84, 85, 86). Ühes metaanalüüsis uuriti, kas kirurgilistel patsientidel on massiivse veritsuse korral MTP rakendamisel elumus suurem kui selle mittekasutamisel. Metaanalüüsi tulemusel ei selgunud statistiliselt olulisi erinevusi uuringurühmade vahel, samuti ei selgunud MTP kasutamise eelis verekomponentide koguses, v.a süstemaatilisse ülevaatesse kaasatud ühe üksikuuringu põhjal. Metaanalüüsi autorid sõnavad, et traumaga patsientide puhul on MTP kasutamine toonud kaasa ravitulemuse paranemise. Kirurgiliste patsientide puhul ei saa nende sõnul aga kindlalt seisukohta võtta, kuna uuringute heterogeensus on suur ja esinevad erinevused MPT alustamise ajas ning kasutatud verekomponentides. Kuigi enimlevinud soovitus on kasutada värskest külmutatud plasmat, trombotsüütide

kontsentraati ja erütrotsüütide suspensiooni suhtes 1 : 1 : 1 või 1 : 1 : 2, siis seda kaasatud allikates laialdaselt ei kasutatud (86). Ka kahes teises kaasatud metaanalüüsis ei selgunud suuremuse põhjal MTP kasutamise eelis (83, 84), kuid autorid sõnavad, et MTP kasutamisel lüheneb verekomponentide kättesaadavuse ooteaeg (83). Kõige suuremahulisemas uuringus hinnati massiivse transfusiooni protokollis kasutatavate verekomponentide (värskelt külmutatud plasma ja erütrotsüütide suspensiooni) suhete mõju suuremusele. Hinnates traumaga patsientidel suuremuse esinemist 24 tunni jooksul kõigi võimalike suhete põhjal (9 allikat 1 : 2; 7 allikat 1 : 1; 4 allikat 1 : 1,5) leiti, et kui massiivse transfusiooni protokollis kasutatakse värskelt külmutatud plasmaga koos sama kogust erütrotsüütide suspensiooni, on risk surra suurem. Kui hinnati suuremuse esinemist 30 päeva haiglas viibimise jooksul, arvestades nii traumaga kui ka kirurgiliste patsientidega uuringuid ja kõiki võimalikke suhteid (14 allikat 1 : 2; 7 allikat 1 : 2; 5 allikat 1 : 1,5), jõuti sama järelduseni. Kummagi uuritava rühma ega ühegi kasutatud komponentide suhete põhjal ei selgunud statistiliselt olulist erinevust kõrvaltoimete esinemises (äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS, ingl *acute respiratory distress syndrome*), äge kopsukahjustus (ALI, ingl *acute lung injury*)). Kogu kohordis selgus, et suhtes  $\geq 1 : 1,5$  esineb kõige väiksem suuremuse risk nii 24 tunni kui ka 30 päeva jooksul (85).


Töörühm sõnastas ühe nõrga soovitusel ja kaks praktilist soovitusel. Kuigi ühe suuremahulise metaanalüüsi tõendatuse kvaliteet oli keskmine, hinnati tõendusmaterjali kvaliteet kokkuvõttes väga madalaks. Kuigi mujal maailmas on MTP kasutamine laialt levinud, otsustas töörühm tugevat soovitusel mitte anda, sest haiglates ei pruugi olla võimekust protokollis järgimiseks. Kaasatud allikatest selgus, et levinuim on protokollis värskelt külmutatud plasma ja erütrotsüütide suspensiooni kombinatsiooni kasutamine suhetes 1 : 1,5 või 1 : 2 või värskelt külmutatud plasma ja erütrotsüütide suspensiooni ja trombotsüütide kontsentraadi kombinatsiooni kasutamine suhtes 1 : 1 : 1.

Iga haigla peab kättesaadavate verekomponentide ja haiglas kehtiva töökorralduse põhjal koostama haiglale sobiva massiivse transfusiooni protokollis. Kui haiglas puudub võimekus massiivse transfusiooni protokollis järgida, peab transfusioonravi eest vastutav meeskond koostama oma haigla võimalustest ja eripäradest lähtuva massiivset transfusiooni vajava patsiendi käsitlusalgoritmi (käitumisjuhised (sh transpordijuhised) olukorraks, kui haiglasse satub massiivset transfusiooni vajav patsient või tekib selle vajadus haiglaravi käigus). Patsiendid, kes vajavad massiivset transfusiooni ja kelle seisund võimaldab transportimist,

tuleb viia kõrgema etapi haiglasse, kus on võimekus massiivse transfusiooni protokoll järgida.

*Vaata lähemalt üheteistkümnenda kliinilise küsimuse TõKo ja SoKo tabeleid.*

## **Patsiendi jälgimine pärast haiglast lahkumist**

40		<p>Patsiendil, kellele on tehtud transfusioonravi ja kes ei ole eriarsti regulaarsel jälgimisel, soovitage minna perearsti vastuvõtule aneemia hindamiseks üks kuu pärast haiglast väljakirjutamist.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
----	---	--

Perioperatiivse sekkumise üks osa on patsiendi jälgimine postoperatiivses perioodis, sealhulgas haiglast lahkumise järel kuni verekaotusest tingitud aneemia korrigeerumiseni. Patsiendile peab andma selged juhised, et aneemia kontrollimiseks tuleb minna umbes kuu möödumisel perearsti vastuvõtule. Arsti juurde aja panemise eest vastutab patsient ise.

Erakorraliste olukordade puhul tuleks soovitada patsiendil abi saamiseks pöörduda erakorralise meditsiini osakonda.

Juhendi koostajad on ravijuhendi soovitude põhjal koostanud patsiendi käsitlusalgoritmi, mis on leitav ravijuhendite veebilehel juhendi lisade loetelust (lisa 6).



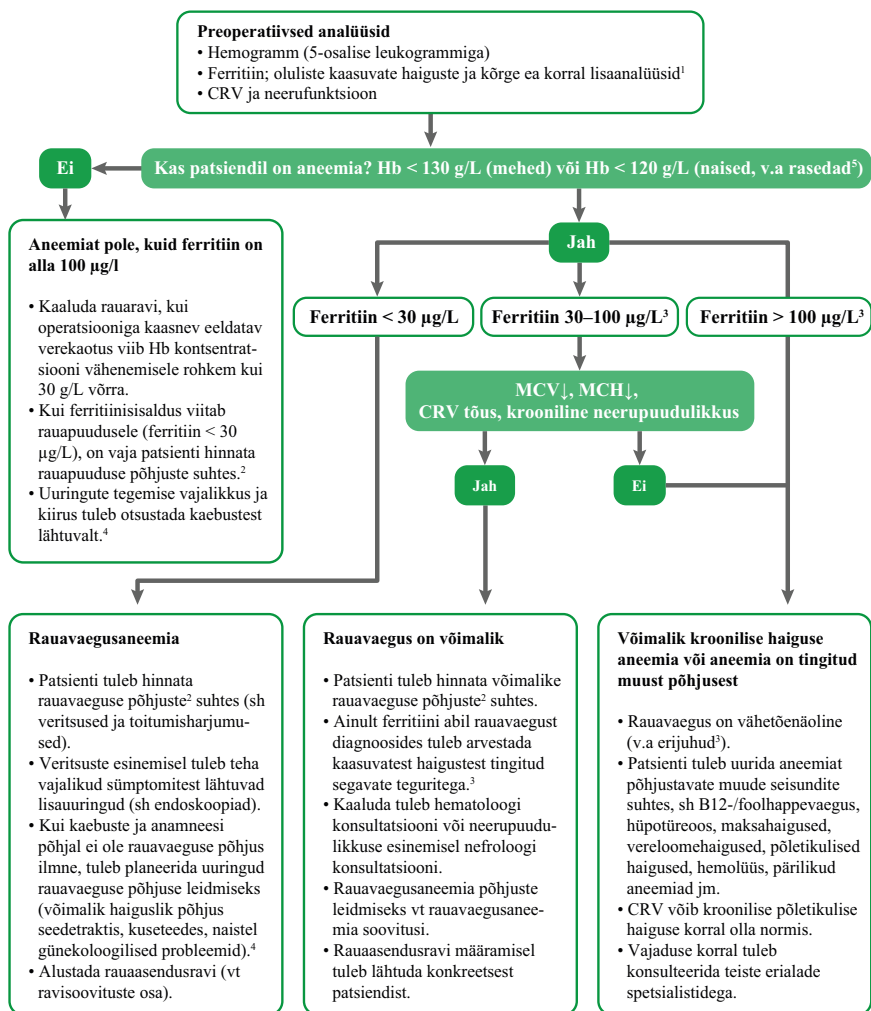
## Lisade loetelu

- Lisa 1.** Algoritm rauavaeguse ja rauavaegusaneemia leidmiseks preoperatiivsel perioodil
- Lisa 2.** Invasiivsete protseduuride ja operatsioonide klassifikatsioon veritsusriski alusel
- Lisa 3.** Antitrombootiliste ravimite kasutamine plaanilises kirurgias ja erakorralises situatsioonis
- Lisa 4.** Verekomponentide spetsifikatsioonid
- Lisa 5.** Transfusioonravi vajava patsiendi käsitusalgoritm – perioperatiivsed ja erakorralised olukorrad

# Lisa 1. Algoritm rauavaeguse ja rauavaegusaneemia leidmiseks preoperatiivsel perioodil

Juhis on mõeldud patsientidele, kellel on planeeritud olulise veritsusriskiga (või olulise eeldatava verekaotusega) operatsioon/protseuur.

Põhjalikuma teabe saamiseks rauavaeguse kohta vt Eesti Hematoloogide Seltsi rauavaegusaneemia käsitluse soovitusi (hematoloogia.ee – Ravijuhised).



## Ravisoovitused ja kommentaarid

### Rauaravi

**Suukaudne raud** 100(–200) mg kahevalentset rauda sisaldavat preparaati üks kord päevas. Esmane raviefekt saabub ligikaudu kuu aja jooksul, aga rauadepoode täitmiseks on rauavaeguse korral suukaudset ravi vaja kasutada 4–6 kuud. Seetõttu sobib suukaudne ravi ainult pikalt ette planeeritavate operatsioonide korral.

**Veenisene raud** on näidustatud, kui suukaudne rauaravi on vastunäidustatud, pole talutav või tõhus; esineb raua imendumishäire, põletikuline soolehaigus, langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus ja neerupuudulikkus. Veenisene rauaravi on põhjendatud ka juhul, kui vajalik on rauavarude kiire täitmine (kirurgiline protseduur vähem kui 6–8 nädala pärast).

B12- ja foolhappevaeguse korral on aneemia tõhusaks raviks kindlasti vajalik ka nende vitamiinide asendamine.

**Märkus:** 1 µg/L ferritiini vastab 8–10 mg säilitusrauda. Hb sisalduse suurendamiseks keskmisel täiskasvanul 10 g/L võrra on vajalik 165 mg säilitusrauda. Kui patsiendi ferritiini väärtus on alla 100 µg/L ja tekib verekaotus, mille tulemusena väheneb Hb sisaldus enam kui 30 g/L võrra, tühjenevad ka rauavarud.

Patsientide puhul, kes pole saanud rauaasendusravi ja kellel tekib ootamatu verekaotus, võib arvestada, et 10 g/L Hb languse kompenseerimiseks on vajalik ligikaudu 150 mg intravenoosset rauda. 1 mL verd sisaldab umbes 0,5 mg rauda. Üks doos ERS-i sisaldab ligikaudu 200 mg rauda.

### Märkused, viited

1. Aneemia põhjused võivad olla kombineeritud. Suurem tõenäosus mitmest eri põhjustest tingitud aneemia esinemiseks on vanemaealistel ja kaasuvate haigustega patsientidel. Nendel patsientidel on soovitatav määrata lisaks transferrini küllastatus, transferrini lahustuvad retseptorid, folaat ja B12.
2. Rauapuuduse sagedasemad põhjused on toiduga saadav ebapiisav rauakogus (nt dieetid, suurenenud rauavajadus raseduse ja imetamise ajal jne); nähtavad ja mittenähtavad veritsused (seedetraktist, kuseteedest, günekoloogilisest sfäärist (sh vererohked menstruatsioonid)); imendumishäired.
3. Teatud seisundite korral ei ole võimalik ainult ferritiini põhjal rauavaegust hinnata või kasutada rauavaeguse diagnoosimiseks tavapärasest suuremaid ferritiiniväärtuseid. Rauavaegusest olenemata suureneb ferritiinisaldus neerupuudulikkuse, põletike (sh ägedate infektsioonide), maksahaiguste ja pahaloomuliste kasvajate korral. Tavapärasest erinevaid kriteeriume rauavaeguse diagnoosimiseks kasutatakse kroonilise neerupuudulikkuse ja raske südamepuudulikkusega patsientidel. See tähendab, et teatud kaasuvate süsteemsete haiguste korral võib rauavaegus esineda ka ferritiini suuremate väärtuste korral. Võimaluse korral tuleks võtta lisaks teised rauanäitajad või kontrollida analüüse pärast ägeda põletiku taandumist. Ägeda põletiku korral võiks võimalusel oodata rauaravi alustamisega põletiku möödumiseni.
4. Patsiendid, kellel puudub ilmne põhjus rauavaegusaneemia tekkeks (eriti mehed ja menopausijärgses eas naised), vajavad seedetraktiuringuid (gastroskoopia ja/või koloskoopia). Rauavaeguse muude põhjuste tuvastamiseks on vaja võtta põhjalik anamnees ja teha objektiivne läbivaatus; lisaks välistada tsöliaakia ja teha uriinianalüüs (kuseteedest verituse välistamiseks); naised tuleb suunata günekoloogi kontrolli. Antiagregant- ja antikoagulantravi saavad patsiendid vajavad lisauringuid samadel põhimõtetel.
5. Rasedatel loetakse aneemiaks Hb < 110 g/L I ja III trimestril, II trimestril Hb < 105 g/L.

Algoritmi koostamisel on võetud aluseks Austraalia transfusioonravi juhendi „Patient Blood Management Guideline“ perioperatiivse käsitluse moodulis toodud algoritm, mida on kohandatud 2021. a Suurbritannia Gastroenteroloogide Seltsi rauavaegusaneemia käsitlusjuhendi (Snook et al. 2021) järgi, pidades silmas Eesti konteksti ja kliinilist praktikat.

#### LÜHENDID

CRV = C-reaktiivne valk  
Hb = hemoglobiin  
ERS = erütrotsüüde suspensioon

## Lisa 2. Invasiivsete protseduuride ja operatsioonide klassifikatsioon veritsusriski alusel

Veritsusriski alusel soovitatakse invasiivsed protseduurid ja operatsioonid jagada kolmeks grupiks:

- 1) Väikse veritsusriskiga protseduurid
- 2) Keskmise veritsusriskiga protseduurid
- 3) Suure veritsusriskiga protseduurid

Allpool toodud tabelis on toodud näited protseduuride veritsusriskidest erialade kaupa.

Toodud näidete aluseks on Ameerika Ühendriikides 2017. a koostatud klassifikaator protseduuride veritsusriskidest (<https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2016.11.024> Online Appendix).

Väiksemad protseduurid	väike veritsusrisk	keskmine veritsusrisk	suur veritsusrisk
Naha ja nahaaluskoe süstid	×		
Liigeste, limapaunade ja kõõluste süstid	×		
Arterite või veenide punktsioonid	×		
Nahabiopsia	×		
Pehmekoe väikesed resektsioonid	×		
Luuüdi biopsia		×	
Lumbaalpunktsioon			×
Haava debrideerimine (kirurgiline puhastamine)		×	

Silmaoperatsioonid	väike veritsusrisk	keskmine veritsusrisk	suur veritsusrisk
Ravimite intravitreaalne manustamine	×		
Kataraktoperatsioonid	×		
Silmalauude operatsioonid	×		
Laserravi ja fotokoagulatsioon	×		

Näo- ja lõualuude protseduurid	väike veritsusrisk	keskmine veritsusrisk	suur veritsusrisk
Hammaste ekstraktsioon (1–3)	×		
Hammaste ekstraktsioon (> 3 või kirurgiline)		×	
Instsisioonid, biopsiad	×		
Implantatsioonid ± luu plastika		×	
Suuõõne pehmekoe tuumorite biopsiad ja ekstsioonid		×	
Näotrauma kirurgiline ravi			×

Korrigeerivad operatsioonid näo ja lõualuude piirkonnas			×
Luu või laialdane pehmekoe ekstsisioon näo ja lõualuude piirkonnas			×

Rindkereorganite protseduurid	väike veritsusrisk	keskmine veritsusrisk	suur veritsusrisk
<b>Hingamisteede, pleura ja kopsude protseduurid</b>			
Endotrahheaalne intubatsioon	×		
Trahheostoomia		×	
Pleuraõõne punktsioon	×		
Pleuraõõne drenaaz		×	
Pleura või kopsu biopsia		×	
Tsentraalveeni kateteriseerimine	×		
Bronhoskoopia (± lavaaž, ± haritsütoloogia, ± stentimine)	×		
Bronhoskoopia koos biopsiaga		×	
Torakostoomia, torakotoomia, sternotoomia		×	
Kopsu resektsioonid (segment, sagar, kogu kops)			×
Kopsu dekortikatsioon			×
VATS (videoaassisteeritud torakoskoopiline kirurgia) protseduurid		×	
Mediastiinumi kudede resektsioonid (sh tümektoomia)			×
<b>Südame protseduurid</b>			
Perkutaanne koronarograafia	×		
Transfemoraalne vasaku koja kõrvakese sulgemine	×		
Transfemoraalne aordiklapi plastika või asendamine		×	
Perkutaansed koronaarprotseduurid (transfemoraalsed)		×	
Intraaortaalne balloonpump		×	
Südamerütmuri paigaldamine		×	
Südame eksploratsioon ja operatsioonid (klapid, koronaarid)			×
Südame tuumori operatsioonid			×
Südame rütmihäirete ablatsioonravi (endovaskulaarne)		×	
Südame rütmihäirete ravi avatud meetoditel (VATS, sterno- või torakotoomia)			×
ECMO kanüleerimised või dekanüleerimised			×
Aordi ja teiste suurte veresoonte operatsioonid			×

Perikardektoomia			×
<b>Söögitoru protseduurid</b>			
Ösofagogastroduodenoskoopia	×		
Söögitoru dilateerimine (± stentimine)	×		
Söögitoru vigastuste või perforatsioonide operatsioonid			×
Söögitoru resektsioonid			×
Söögitoru müotoomia			×
<b>Rinnanäärme protseduurid</b>			
Rinnanäärme punktsioonbiopsia	×		
Rinnanäärme ekstsisioonbiopsia		×	
Osaline mastektoomia		×	
Rinnanäärme abstsessi avamine		×	
Mastektoomia ± aksillaarne dissektsioon			×
Rinna reduktsioonplastika			×

<b>Kõhuõõne ja vaagna organite protseduurid</b>	<b>väike veritsusrisk</b>	<b>keskmine veritsusrisk</b>	<b>suur veritsusrisk</b>
<b>Seedetrakti, kõhuseina, diafragma ja põrna protseduurid</b>			
Diagnostilised endoskoopiad	×		
Endoskoopilised protseduurid (biopsia, hemostaas, polüpektoomia, sfinkterotoomia, limaskestast resektsioon)		×	
Perkutaanne endoskoopiline gastro- või jejunostoomia		×	
Laparoskoopia	×		
Laparotoomia (± liidete vabastamine, ± anastomoosid)		×	
Kõhuorganite resektsioonid (± anastomoosid)			×
Kõhu parenhümaatoossete organite operatsioonid			×
Kõhuseina songade operatsioonid (v.a. armisongad ja hiidsongad)		×	
Armisongade ja hiidsongade operatsioonid			×
Diafragma ja söögitorulahi songade operatsioonid		×	
Diafragma resektsioon			×
Bariaatrilised operatsioonid			×

<b>Uroloogilised protseduurid</b>			
Transuretraalsed protseduurid (kateteriseerimine, tsüstoskoopia, urodünaamika)	×		
Ureteroskoopia (± litotripsia)	×		
Eesnäärme biopsia		×	
Eesnäärme reseksioonid			×
Pöie reseksioonid (sh transuretraalne)			×
Neeru instsisioonibiopsia ja neeru muud operatsioonid			×
Neerukoe perkutaansed ablaatsioonid		×	
Perkutaanne nefroskoopia			×
Vaagna dissektsioon (eesnäärme või põie eemaldamisel)			×
Retroperitoneaalne dissektsioon (neeru või neerupealise eemaldamisel)		×	
<b>Günekoloogilised protseduurid</b>			
Tupe ja emakakaela protseduurid	×		
Emaka ja munasarjade eemaldamine		×	
Radikaalne hüsterektoomia			×
Vaginaalne sünnitus			×
Keisrilõige			×
Müoomisõlme eemaldamine		×	
Vulvektoomia			×
Vaginaalne operatsioon prolapsi tõttu		×	
Vaginaalne operatsioon uriini inkontinentsi tõttu		×	
Hüsterektoomia prolapsi tõttu			×
Eesmine kolpóraafia		×	
Sakrokolpopeksia (kõik meetodid)			×

<b>Veresoonte protseduurid</b>	<b>väike veritsusrisk</b>	<b>keskmine veritsusrisk</b>	<b>suur veritsusrisk</b>
Diagnostiline angiograafia	×		
Arterite ja veenide perkutaansed protseduurid	×		
Flebektoomia		×	

Rindkere ja kõhuõõne suurte veresoonte operatsioonid			×
Revaskulariseerivad operatsioonid jäsemetel ja kaelal		×	
Endovaskulaarsed aneurüsmi protseduurid		×	
Sülvaveenide rekonstrueerimine		×	

<b>Ortopeedilised protseduurid</b>	<b>väike veritsusrisk</b>	<b>keskmine veritsusrisk</b>	<b>suur veritsusrisk</b>
Pehmekoe väikesed resektsioonid	×		
Pehmekoe suured resektsioonid			×
Üla- ja alajäseme murdude osteosünteesid		×	
Üla- ja alajäseme liigeste proteesimised			×
Vaagnaluu, reieluu või atsetabulaarmurrud (iseseisva riskina)			×
Käekirurgia väikesed operatsioonid (nt karpaaltunneli vabastamine)	×		
Labakäe ja ülajäseme keskmise raskusega operatsioonid (nt lahtised repositsioonid)		×	
Lüüsisamba operatsioonid			×
Vaagnaluude operatsioonid			×

<b>Neurokirurgilised protseduurid</b>	<b>väike veritsusrisk</b>	<b>keskmine veritsusrisk</b>	<b>suur veritsusrisk</b>
Diski operatsioonid			×
Laminektoomia			×
Kraniotoomia			×
Perifeerse närvi dekompressioon		×	
Ventrikuloperitoneaalne šunt			×
Lumbaalpunktsioon			×



### **Lisa 3. Antitrombootiliste ravimite kasutamine plaanilises kirurgias ja erakorralises situatsioonis**

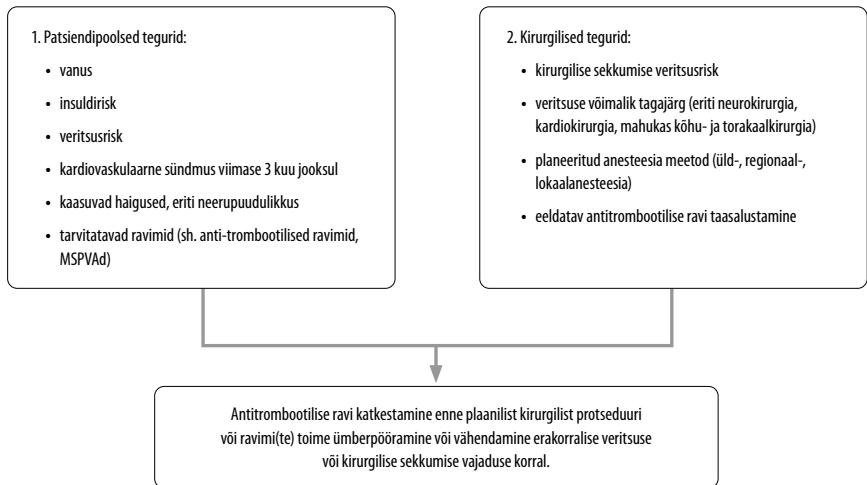


## Eesti Anestesioloogide Seltsi praktiline juhend<sup>1</sup>

# ANTITROMBOOTILISED RAVIMID PLAANILISES JA ERAKORRALISES KIRURGIAS

Tänapäeval kasutatakse haigetel mitmeid erinevaid antitrombootilisi ravimeid paljudel näidustustel erinevates doosides. Eesti Anestesioloogide Seltsi praktiline juhend on kasutatav olukordades, kui neid ravimeid tarvitavad haiged satuvad plaaniliselt või erakorraliselt mõnele kirurgilisele protseduurile või operatsioonile või nendel haigetel esineb antitrombootiliste ravimite kasutamise tõttu eluolulist veritsus.

**Plaanilises kirurgias** tuleb haige antitrombootilise raviseemi katkestamisel ja/või jätkamisel arvestada patsiendipoolseid riskitegureid, kirurgilist veritsusriski ja kasutatavat anesteesia meetodit. **Erakorralistes olukordades** võib lisaks eelnevatele olla vajalik ka antitrombootiliste ravimite toime ümberpööramine või vähendamine.



<sup>1</sup> Eesti Anestesioloogide Seltsi praktiline juhend on koostatud erinevate rahvusvaheliste juhendite põhjal, mis on ära toodud kasutatud allikate nimekirjas. Praktiline juhend on Eesti Haigekassa Transfusioonravi juhendi I osa lisa. Koostanud Eesti Anestesioloogide Selts kevadel 2022. Küsimused ja ettepanekud: kerli.vijar@kliinikum.ee

# SISUKORD

	LK
<b>Antitrombootiliste ravimid, nende jaotus ja mõju hüübimisanalüüsidele</b> .....	<b>3</b>
Antitrombootiliste ravimite jaotus ..... tabel 1	<b>3</b>
Antitrombootiliste ravimite mõju hüübimisanalüüsidele ..... tabel 2	<b>3</b>
<b>Kirurgiliste sekkumiste veritsusriskid</b> .....	<b>4</b>
Plaaniliste kirurgiliste sekkumiste veritsusriskid ..... tabel 3	<b>4</b>
Veritsused kriitilistes kohtades ..... tabel 4	<b>4</b>
<b>Plaaniline operatsioon ja antiagregandid</b> .....	<b>5</b>
Antiagregantravi katkestamine plaanilises kirurgias ..... tabelid 5 ja 6	<b>5</b>
<b>Erakorraline operatsioon ja antiagregandid</b> .....	<b>6</b>
Erakorraline invasiivne protseduur antiagregantravi tarvitajal ..... joonis 1	<b>6</b>
Veritsus antiagregantravi tarvitajal ..... joonis 2	<b>6</b>
<b>Plaaniline operatsioon ja antikoagulandid</b> .....	<b>7</b>
OSAK periprotseduraalne käsitlus plaanilises kirurgias ..... tabel 7	<b>8</b>
Varfariinravi käsitlus plaanilises kirurgias ..... tabel 8	<b>9</b>
Perioperatiivse tromboosi risk ..... tabel 9	<b>9</b>
<b>Erakorraline operatsioon ja antikoagulandid</b> .....	<b>10</b>
Erakorraline invasiivne protseduur või veritsus antikoagulantravi tarvitajal ..... joonis 4 ja 5	<b>10</b>
Veritsus kaksikantiagregantravi ja/või antikoagulantravi tarvitajal ..... joonis 6 ja 7	<b>12</b>
<b>Antitrombootiliste ravimite toime vähendamine või ümberpööramine eluohtliku verejooksu või erakorralise protseduuri vajadusel</b> .....	<b>14</b>
tabel 10	<b>14</b>
<b>Antitrombootiliste ravimid ja regionaalne anesteesia</b> .....	<b>16</b>
Antitrombootiliste ravimite käsitlus kõrge veritsusriskiga blokaadide korral ..... tabel 11	<b>16</b>
Antitrombootiliste ravimite käsitlus madala veritsusriskiga blokaadide korral ..... tabel 12	<b>17</b>
Närviblokaadide jaotus ..... tabel 13	<b>17</b>
OSAK doosid ..... tabel 14	<b>18</b>
<b>Kasutatud allikad</b> .....	<b>19</b>

# ANTITROMBOOTILISED RAVIMID, NENDE JAOTUS JA MÕJU HÜÜBIMISANALÜÜSIDELE

Tabel 1

Antitrombootiliste ravimite jaotus			
ANTIKOAGULANDID	SUUKAUDESED ANTIKOAGULANDID	VKA*	varfariin ( <i>Marevan</i> <sup>®</sup> )
		OSAK**	trombiini inhibiitorid: dabigatraan ( <i>Pradaxa</i> <sup>®</sup> ) Xa inhibiitorid: rivaroksabaan ( <i>Xarelto</i> <sup>®</sup> ), apiksabaan ( <i>Eliquis</i> <sup>®</sup> ), edoksabaan ( <i>Lixiana</i> <sup>®</sup> )
	PARENTERAALSED ANTIKOAGULANDID	otsesed	argatrobaan ( <i>Exembol</i> <sup>®</sup> )
		kaused	UFH***, MMH**** (enoksapariin - <i>Clexane</i> <sup>®</sup> , <i>Losmina</i> <sup>®</sup> jt; bemipariin - <i>Zibor</i> <sup>®</sup> ), fondapariniinuks ( <i>Arixtra</i> <sup>®</sup> )
ANTIAGREGANDID	SUUKAUDESED ANTIAGREGANDID	Tx <sub>2</sub> inhibiitor	atsetüülsaltsiülhappe ( <i>Hjertemaagnyl</i> <sup>®</sup> , <i>Thrombo ASS</i> <sup>®</sup> jt.)
		P2Y <sub>12</sub> inhibiitorid	klopidogreel ( <i>Clopidogrel</i> <sup>®</sup> ), Plavix <sup>®</sup> , Zyllt <sup>®</sup> , Trombex <sup>®</sup> jpt.), tikagrelor ( <i>Brilique</i> <sup>®</sup> ), prasugreel ( <i>Prasugrel</i> <sup>®</sup> , <i>Eient</i> <sup>®</sup> , <i>Eliscardia</i> <sup>®</sup> )
	PARENTERAALSED ANTIAGREGANDID	GPIIb/IIIa inhibiitorid	eptifibatid ( <i>Integrilin</i> <sup>®</sup> ), tirofibaan ( <i>Aggrastat</i> <sup>®</sup> )

\* VKA – vitamiin K antagonist

\*\* OSAK – otsene suukaudne antikoagulant

\*\*\* UFH – fraktsioneerimata hepariin (ingl. k. unfractionated heparine)

\*\*\*\* MMH – madalmolekulaarne hepariin

**Antikoagulandid:**  
toime hüübimis-  
süsteemi

• näidustatud venoosete trombid  
profiilaktikaks ja raviks mitmete haiguste korral  
(kodade virvendusaritmia, süvaveenitromboos, KATE,  
mehaanilised klappiproteesid, liigeste endoproteesid jt.)

**Antiagregandid:**  
mõjutavad  
trombotsüütide  
agregatsiooni

• näidustatud arteriaalsete trombid  
profiilaktikaks ja raviks erinevate organite  
arterites (krooniarterid, tseerebrovaskulaararterid,  
karotiidarterid, neuruarterid, perifeersed arterid jt.)

Tabel 2

Antitrombootiliste ravimite mõju hüübimisanalüüsidele							
analüüs	ravim						
	dabigatraan	rivaroksabaan, apiksabaan, edoksabaan	varfariin	UFH	LMWH, fondaparini- nuks	aspiirin	P2Y <sub>12</sub> inhibiitorid
APTT*	↑/N	↑/N	↑/N	↑	↑/N	X	X
TT	↑	X	X	↑	↑/N	X	X
anti-FXa**	X	↑	X	↑	↑	X	X
anti-FIIa**	↑	X	X	X	X	X	X
PT-INR	↑/N	↑/N	↑	X***	X***	X	X
ACT	↑/N	↑/N	↑/N	↑	↑/N	X	X
B-Agr-ASPI	X	X	X	X	X	↓	X
B-Agr-ADP	X	X	X	X	X	X	↓
PFA-Col/Epi	X	X	X	X	X	↑	↑/N
PFA-Col/ADP	X	X	X	X	X	N	↑/N
PFA-P2Y <sub>12</sub>	X	X	X	X	X	X	↑
tromboelasto-meetriselised uuringud****	√	√	√	√	√	X	X

\* Referentspiire APTT ja PT-INR tulemused ei välista dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani olulist sisaldust plasmas. Samas võivad APTT ja PT-INR tulemused jääda ka referentsväärtuste piiresse.

\*\* Igale ravimile on eraldi anti-FXa või anti-FIIa uuring, mille põhjal arvestatakse välja ravimi kontsentratsioon (PERHo 24/7, TÜKs 24/7, ITKs tööpäeviti)

\*\*\* Enamus PT-INR määramise reaktime ei ole tundlikud hepariini sisaldusele < 1 KU/L ja madalmolekulaarse hepariini sisaldusele < 1,5 KU/L, mõnemed hepariinide sisaldused võivad pikendada ka PT aega.

\*\*\*\* Mõju sõltub määratavast parameetrist ning kasutatavast seadmisest.

## KIRURGILISTE SEKKUMISTE VERITSUSRISKID

Tabel 3

### Plaaniliste kirurgiliste sekkumiste veritsusriskid\*

\* Iga haige puhul tuleb kaaluda tema individuaalseid verituse ja trombeembooliste tüsistuste riske ning arutada neid opereeriva kirurgi ja patsiendiga

#### MINIMAALSE RISKIGA SEKKUMISED (HARVAD JA KLIINILISELT EBAOLULISED VERITUSED):

- hamba ekstraktsioon (1-3 hammast), parodontaalkirurgia, implantaatide paigaldamine, igemete puhastamine
- katarakti ja glaukoomi operatsioonid
- endoskoopia ilma biopsia võtmiseta või resektsioonita
- pindmised operatsioonid (abstsesside avamine, nahabiopsiad, väikesed dermatoloogilised operatsioonid)
- stimulaatori või ICD paigaldamine (v.a. keerulised juhtumid)
- elektrofüsioloogilised uuringud, kateeterablatioonid (v.a. keerulised juhtumid)
- plaaniline rutiinne koronaar- või perifeersetes arterites angiograafia (v.a. keerulised juhtumid)
- lihasesisesed süstid (nt. vaktsineerimised)

#### MADALA RISKIGA SEKKUMISED (HARVAD VÕI KLIINILISELT MITTETÖSISED VERITUSED):

- keerulised hambaraviprotseduurid
- endoskoopia lihtsa biopsia võtmisega
- väikesed ortopeedilised operatsioonid (labajalg, käsi, artroskoopia...)

#### KÕRGE RISKIGA SEKKUMISED (SAGEDASED JA/VÕI KLIINILISELT OLULISED VERITUSED):

- kardiokirurgia
- perifeersetes arterites revasculariseeriv kirurgia (nt. aordi aneurüsmi operatsioon, vaskulaarsed šunteerivad operatsioonid)
- keerulised/kompleksed invasiivsed kardioloogilised interventsioonid, stimulaatori juhtme eemaldamine südamest, (epikardiaalne) VT ablatatsioon, kroonilise oklusiooni PKI, jne
- neurokirurgia
- spinaal- või epiduraalanesteesia, diagnostiline lumbaalpunksioon
- kompleksne endoskoopia (nt. mitmed/suured polipektoomiad, ERCP koos sfinkteroskoopiaga jne.)
- abdominaalkirurgia (k.a. maksabiopsia)
- torakaalkirurgia
- suur uroloogiline operatsioon või biopsia (k.a. neer)
- kehavälise lööklainega kivipurustus
- suur ortopeediline kirurgia

©ECS 2021

Tabel 4

### Veritused kriitilistes kohtades

VERITUSE TÜÜP	ESIALGNE SÜMPTOM	VERITUSE TÕENÄOLINE TAGAJÄRG
Intrakraniaalne veritus: intraparenhümaalne, subduraalne, epiduraalne, subarahnoidaalne	<b>Neuroloogilised:</b> teadvushäire, nägemishäired, tundedus, nõrkus, afasia, ataksia, vertigo, krambid <b>Harva tuge peavalu, oksendamine</b>	Stuupor või kooma Püsiv neuroloogiline defitsiit Surm
Muu KNS veritus: silmasisene, sub- või epiduraalsed spinaalhematomid	<b>Silmasisene:</b> ihe silma valu, nägemishäired, pimedus <b>Spinaalsed:</b> seljavalu, kahepoolne jäsemete nõrkus või tundedus, seedesüsteemi või põie düsfunktsioon, hingamishäired	<b>Silmasisene:</b> püsiv nägemiskaotus <b>Spinaalsed:</b> püsiv puue, parapleegia, kvardipleegia, surm
Perikardi tamponaad	Õhupuudus, tahhüpnöe Hüpotensioon, jugulaarveeni täitumine Tahhükardia, summutatud südametoonid, hõõrdumiskahin	Kardiogeenne šokk Surm
Hingamisteed, k.a. tagumine ninaverejooks	<b>Hingamisteed:</b> verikõha, õhupuudus, hüpoksia <b>Tagumine ninaverejooks:</b> profuusne verejooks, verikõha, hüpoksia, õhupuudus	Hüpoksieemiline hingamispuudulikkus Surm
Hemotooraks, kõhusisene verejooks, retroperitoneaalne verejooks	<b>Hemotooraks:</b> tahhüpnöe, tahhükardia, hüpotensioon <b>Kõhusisene (mitte gastrointestinaalne):</b> kõhuvalu, esilvõlvumus, hüpotensioon, tahhükardia <b>Retroperitoneaalne verejooks:</b> selja-/külje-/puusavalu, tahhükardia, hüpotensioon	<b>Hemotooraks:</b> hingamispuudulikkus <b>Retroperitoneaalne verejooks:</b> femoraalnärv kahjustus <b>Kõikide puhul:</b> hüpopooleemiline šokk, surm
Jäsemete veritus, s.h. lihasesisesed ja liigesisesed veritused	<b>Lihasesisesed:</b> valu, paistetud, kahvatus, pareestsidne nõrkus, nõrgenenud pulsid <b>Liigesisesed:</b> liigesvalu, paistetud, vähenenud liikumisulatus	<b>Lihasesisesed:</b> kompartmentsündroom, paralüüs, jäseme kaotus <b>Liigesisesed:</b> pöördumatu liigeskahjustus

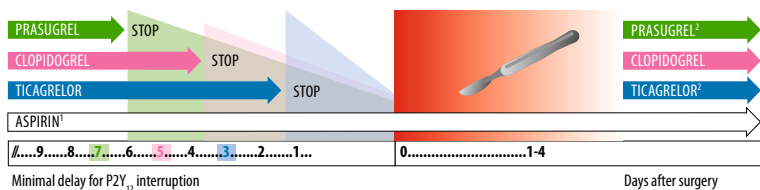
## PLAANILINE OPERATSIOON JA ANTIAGREGANDID

Tabel 5

### Antiagregantravi katkestamine plaanilises kirurgias

RAVIM	TOIMEAEG	KATKESTAMINE ENNE MADALA JA KESKMISE VERITSUSRISKIGA OPERATSIOONI	KATKESTAMINE ENNE KÕRGE VERITSUSRISKIGA OPERATSIOONI
atsetüülsalitsüülhappe	5-7 päeva	ei ole vajalik	3 päeva enne
MSPVA*	sõltuvalt ravimist	ei ole vajalik	1-3 päeva enne
klopidogreel	7-10 päeva	5 päeva enne	7 päeva enne
prasugreel	~10 päeva	7 päeva enne	10 päeva enne
tikagreloor	~7 päeva	3 päeva enne	5 päeva enne

\* MSPVA – mittesteroidne põletikuvastane aine



Minimal delay for P2Y<sub>12</sub> interruption

Days after surgery

— = Expected average platelet function recovery

1 Decision to stop aspirin throughout surgery should be made on a single case basis taking into account the surgical bleeding risk.

2 In patients not requiring OAC.

©ESC 2017

Tabel 6

### Antiagregantravi soovitud plaanilisele mitte-kardiokirurgilisele operatsioonile mineval haigel

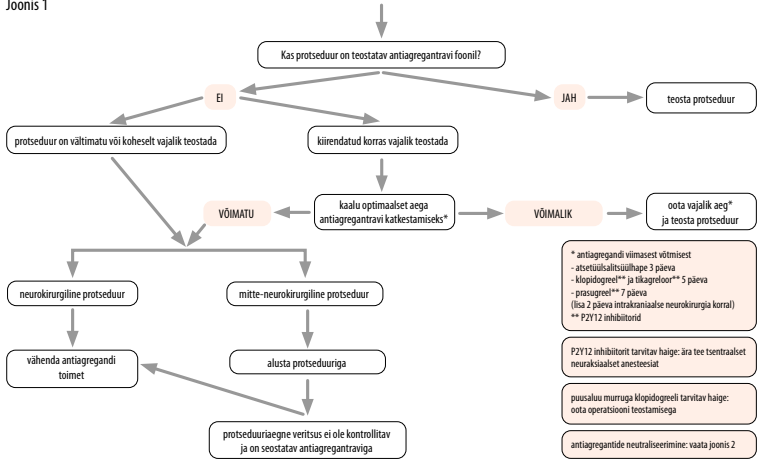
	SOOVITUSE KLAS	TÕENDUSPÕHISUS
Atsetüülsalitsüülhappe kasutamist on soovitat võimalusel jätkata kogu perioperatiivses perioodis. Soovituslikku antiagregantravi tuleks postoperatiivselt taastatud esimesel võimalusel.	I	B
Kui plaaniline kirurgia eeldab P2Y <sub>12</sub> inhibiitori lõpetamist, kuid võimaldab jätkata atsetüülsalitsüülhappega, võib operatsiooni teostamist kaaluda 1 kuu peale stentimist.	IIa	B
Tikagreloor tuleb lõpetada vähemalt 3 päeva, klopidogreel vähemalt 5 päeva ja prasugreel vähemalt 7 päeva enne operatsiooni.	IIa	B
Topeltantiagregantravi kasutava patsiendi preoperatiivseks hindamiseks võib kaaluda multidistsiplinaarse ekspertide meeskonna kaasamist.	IIa	C
Kui topeltantiagregantravi näidustuseks on hiljutine infarkt või mõni muu kõrge isheemilise riskiga seisund, tuleb plaanilise kirurgiaga oodata 6 kuud.	Ile	C
Kui kirurgia nõuab mõlema antiagregandi lõpetamist, võib kaaluda sildamist i/v antiagregandiga. Seda eriti juhul, kui operatsioon toimub vähem kui 1 kuu peale stentimist.	Ile	C
Plaanilise kirurgia korral ei ole soovitat topeltantiagregantravi lõpetada esimese kuu jooksul peale stentimist.	III	B

©ESC 2017

# ERAKORRALINE OPERATSION JA ANTIAGREGANDID

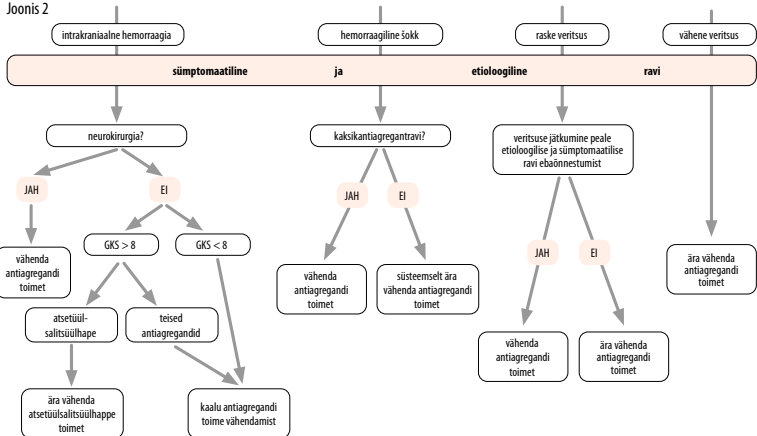
## Erakorraline invasiivne protseduur antiagregantravi tarvitajal

Joonis 1



## Veritus antiagregantravi tarvitajal

Joonis 2

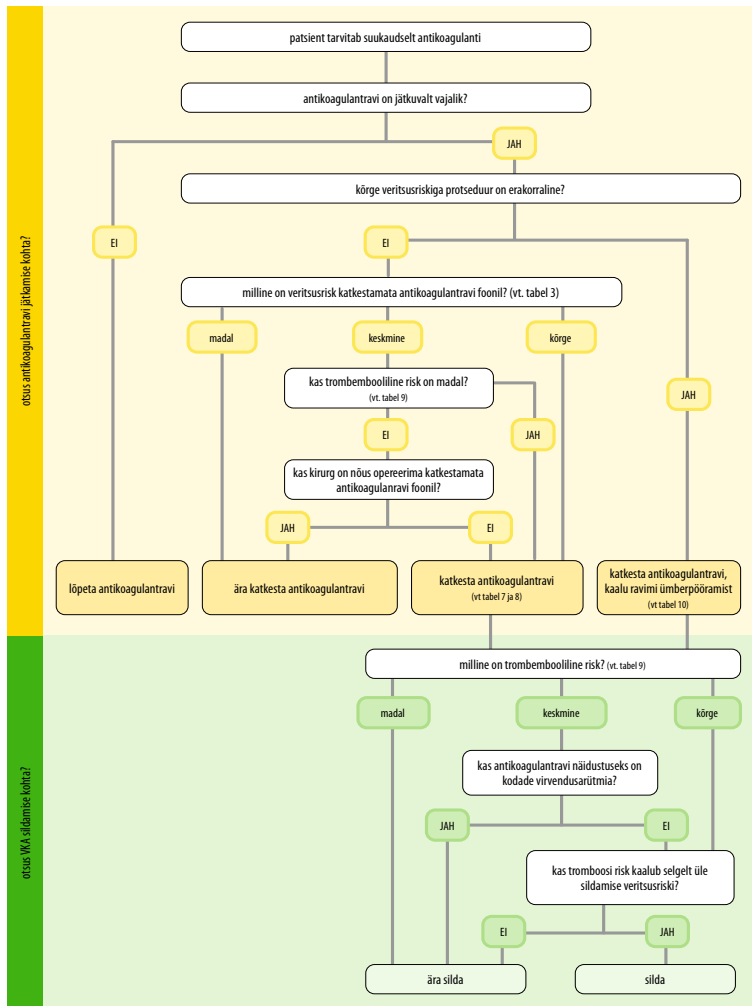


ANTIAGREGANT	võimalus antiagregandi toime vähendamiseks
atsetüülsalitsüülhappe	trombotsüütide transfusioon: 1 doos*
klopidoorel	trombotsüütide transfusioon: 2 doosi* efektiivsus on väiksem, kui klopidooreli manustamist on möödas < 6 tundi
prasugreel	trombotsüütide transfusioon: > 2 doosi* efektiivsus on väiksem, kui prasugreeli manustamist on möödas < 6 tundi
tikagreool	viimane manustamine < 24 t: soovitatud ei ole – trombotsüütide transfusioon ei ole efektiivne, kaalu FVIIa manustamist ja CytoSorb® kasutamist viimane manustamine > 24 t: trombotsüütide transfusioon vähendab osaliselt toimet

\* doos: 1 kott 4-58C trombotsüüte, mis sisaldab trombotsüüte  $\geq 200 \times 10^9$  tooteühikut, või 1 kott afereestrombotsüüte, mis sisaldab samuti  $\geq 200 \times 10^9$  tooteühikut

# PLAANILINE OPERATSIION JA ANTIKOAGULANDID

Joonis 3



Märkus: Madalmolekulaarse või fraktsioneerimata hepariinile sillatakse vajadusel varfariinravigi olevaid haigeid. OSAK-ravigi olevaid haigeid ei sillata, kuid kui OSAK-ravi katkestamise ja planeeritud kirurgilise protseduuri toimumise vaheline aeg pikeneb planeeritud ravikatkkestusest kauemaks ajaks, tuleb kaaluda madalmolekulaarse hepariini manustamist sõltuvalt haige tromboosi riskist (vt. tabel 9).



Tabel 7

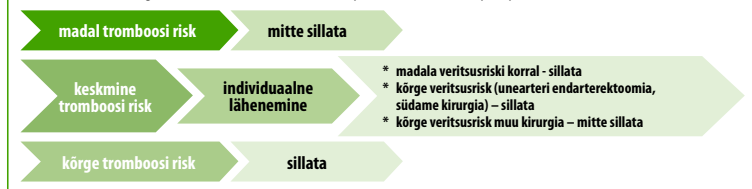
OSAK periprotseduraalne käsitus plaanilises kirurgias				
OSAK ravi viimase annuse ajastamine enne plaanilist kirurgilist protseduuri				
	DABIGATRAAN		APIKSABAAN, EDOKSABAAN, RIVAROKSABAAN	
madalmolekulaarsele/fraktsioneerimata hepariinile ei sillata*				
* juhul, kui OSAK-ravi katkestamise ja planeeritud kirurgilise protseduuri toimumise vaheline aeg pikeneb planeeritud ravikatkestusest kauemaks ajaks, tuleb kaaluda madalmolekulaarse hepariini manustamist sõltuvalt haige tromboosi riskist (vt. tabel 9)				
Minimaalse veritsusriskiga operatsioonid:	- teosta protseduur OSAK-ravi foonil - jätkka OSAK-ravi protseduuriga samal päeval, hiljemalt järgmisel päeval			
	DABIGATRAAN		APIKSABAAN, EDOKSABAAN, RIVAROKSABAAN	
	madal veritsusrisk	kõrge veritsusrisk	madal veritsusrisk	kõrge veritsusrisk
<b>CrCl ≥ 80ml/min</b>	≥ 24 t	≥ 48 t	≥ 24 t	≥ 48 t
<b>CrCl 50-79 ml/min</b>	≥ 36 t	≥ 72 t		
<b>CrCl 30-49ml/min</b>	≥ 48 t	≥ 96 t		
<b>CrCl 15-29ml/min</b>	pole näidustatud	pole näidustatud	≥ 36 t	
<b>CrCl ≤ 15ml/min</b>	pole ametlikult näidustatud			
<b>TÄHTIS:</b>				
- OSAK-ravi katkestamise ajastamine võib vajada individuaalset kohandamist vastavalt patsiendi riskiteguritele				
- patsientidel või olukordades, kus on oht OSAK kuhjumisele (neerupuudulikkus, kõrgem iga, kaasuvad ravimid), võib kaaluda OSAK-ravi katkestamist 12-24 tundi varem				
<b>OSAK RAVI TAASALUSTAMINE:</b>				
- taasalusta täisdoosis OSAK raviga 24 tundi peale madala veritsusriskiga protseduuri				
- taasalusta täisdoosis OSAK raviga 48 (-72) tundi peale kõrge veritsusriskiga protseduuri, kaalu profülaktilises postoperatiivses doosis madalmolekulaarse hepariini manustamist peale operatsiooni ja enne täisdoosis OSAK ravi alustamist				

Tabel 8

## Varfariinravi käsitlus plaanilises kirurgias

VKA MINIMAALNE PREOPERIIVNE KATKESTAMINE			SOOVITUS	
VARFARIIN	INR 7 päeva enne op.-i:	katkesta varfariin:	mööda INR päev enne op.-i	kaalu sildamist kui on tõsine tromboosi oht
	< 2	5 päeva		
	2-3	6 päeva		
	> 3	7 päeva		
optimaalne INR operatsiooniks: madal veritsusrisk < 2.0 /// suur veritsusrisk < 1.5				

Varfariin-ravil oleva haige sildamine madalmolekulaarse hepariinile (MMH) sõltub perioperatiivse tromboosi riskist (vt. tabel 9)



### SILDAMINE VARFARIINILT



Tabel 9

## Perioperatiivse tromboosi risk

RISK	Mehaaniline klapp	Kodade virvendus	Venoosne tromb
<b>madal</b> (aastane risk <5%)	- kahehõlme aordklapi protees riskifaktoriteta	- CHADS2 0-2 (eeldusel, et anamneesis pole insuliti või TIA)	- VTE < 12 kuud tagasi
<b>möödukas</b> (aastane risk 5-10%)	- kahehõlme aordklapi protees ja vähemalt üks riskifaktor: • kodade virvendusarütmia • insult või TIA anamneesis • hüpertensioon • diabeet • südamepuudulikkus • vanus > 75 a.	- CHADS2 3 või 4	- VTE viimase 3-12 kuu jooksul - mitteraske trombofiilia (heterosügootne V faktor või protrombiini geeni mutatsioon) - aktiivne vähk (ravitud viimase 6 kuu jooksul või palliatiivsel ravil)
<b>kõrge</b> (aastane risk >10%)	- kõik mitraalklapi proteesid - aordklapi kuul- või diskproteesid - hiljutine insult või TIA (<6 kuud)	- CHADS2 5 või 6 - hiljutine insult või TIA (<3 kuud) - eumaatiline klapiirike	- hiljutine (<3 kuud) VTE - raske trombofiilia (proteiin C või S antitrombiini defitsiit, antifosfolipiidsündroom)

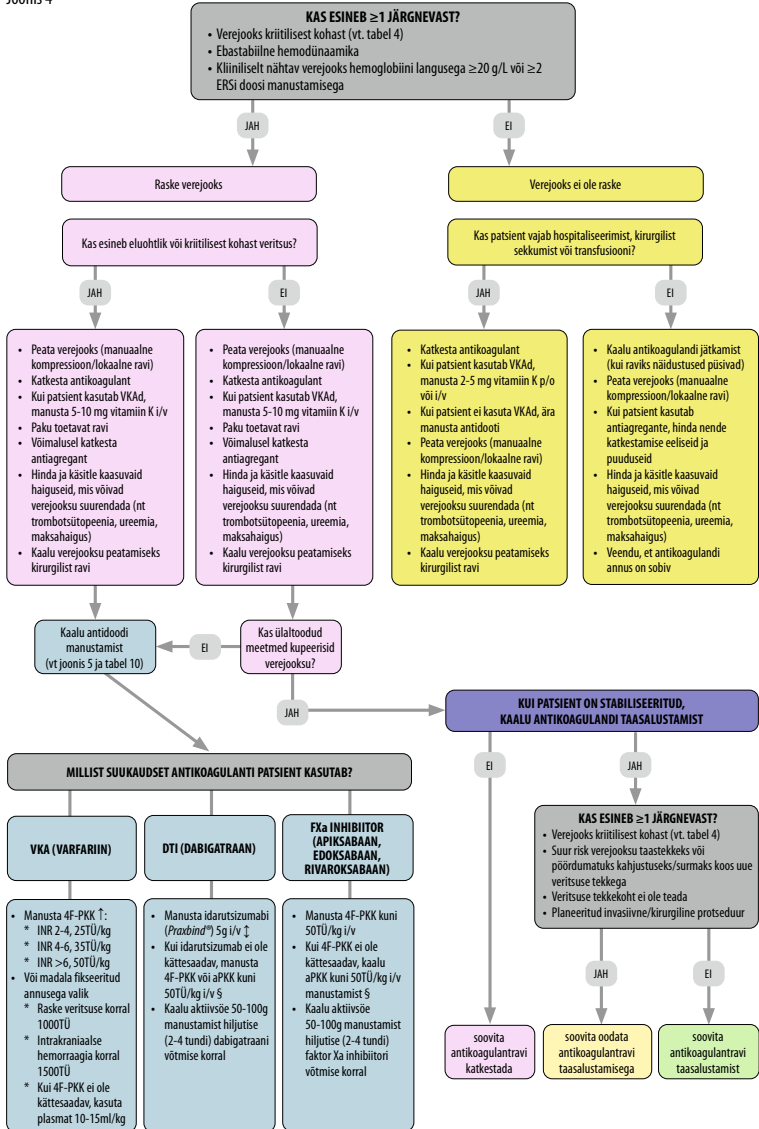
TÄHT	CHA2DS2-VASc	PUNKTID
C	SÜDAMEPUUDULIKKUS, VASAKU VATSASESE DÜSFUNKTSIOON	1
H	HÜPERTENSIOON	1
A2	VANUS > 75 A.	2
D	DIABEET	1
S2	INSULT, TRANSITOORNE AJUISHEEMIA	2
V	VASKIILARINE HAIGUS*	1
A	VANUS 65-74 A.	1
Sc	NAISSUGU	1

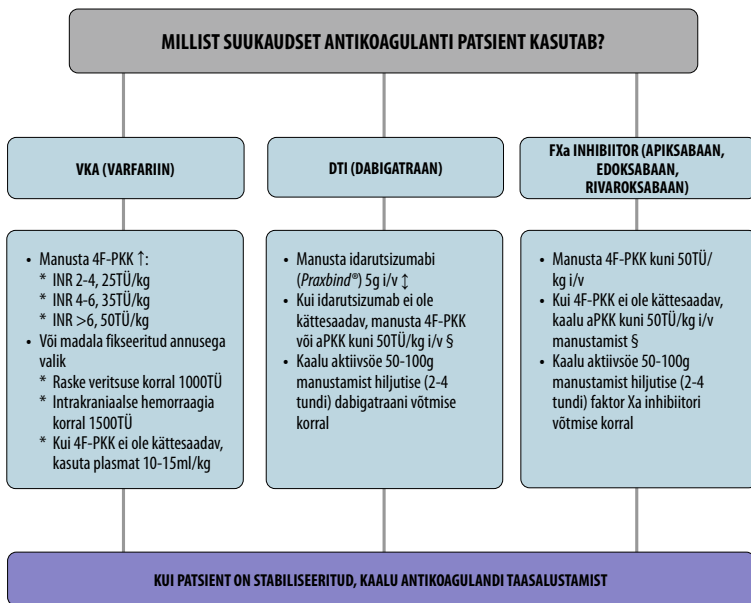
\*vaskulaarne haigus: varasem müokardi infarkt, perifeersetes arterites haigus või ateroskleroosiline naast ardis

# ERAKORRALINE OPERATSION JA ANTIKOAGULANDID

## Erakorraline invasiivne protseduur või veritus antikoagulantravi tarvitajal

Joonis 4





4F-PKK - neljafaktoriline protrombiini kompleksi kontsentratsioon (Octaplex®, Prothromplex®), aPKK- aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentratsioon (Feiba®), DTI - otsene trombiini inhibiitor, FXa - faktor Xa, INR - rahvusvaheline normitud suhe, i/v - intravenoosne, VKA - vitamiin K antagonist, OSAK - otsese toimega suukaudne antikoagulant.

\* Antidoodid on PKK, vitamiin K ja spetsiifilised OSAKi antidoodid (dabigatraani puhul idarutsizumab).

↑ Kui VKA antidoodina kasutatakse PKK-d, peaks alati ka vitamiin K-d manustama.

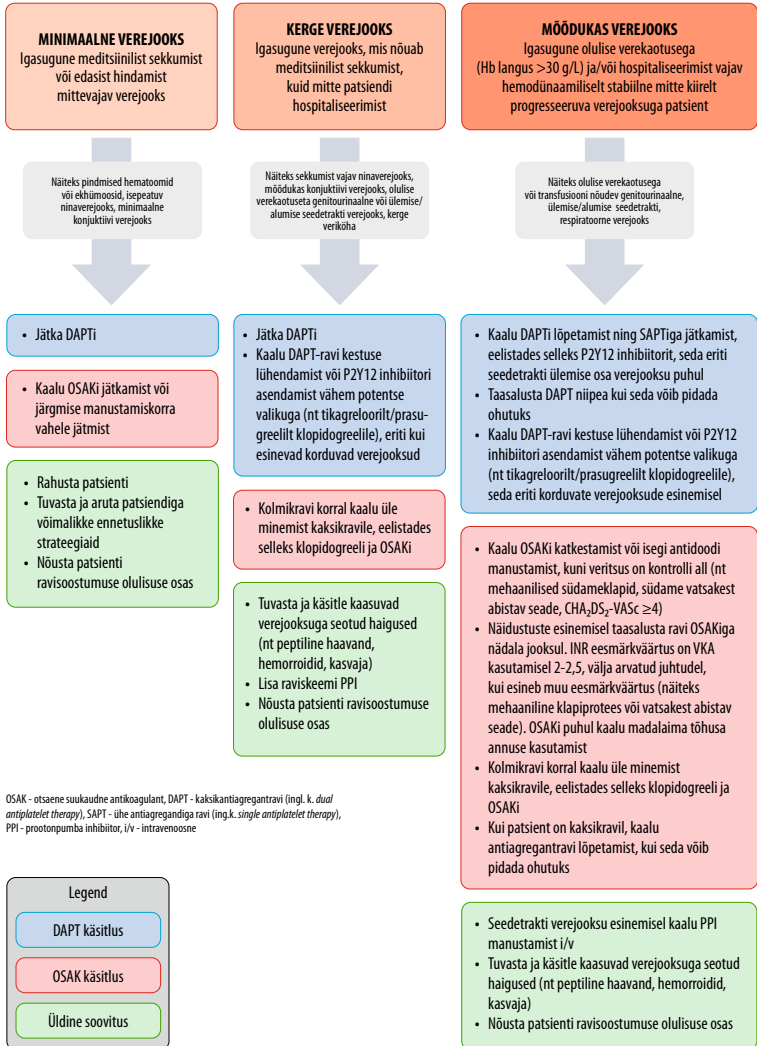
↓ Teise idarutsizumabi annuse manustamine olla põhjendatud järgnevatel juhtudel: kui verejooks jätkub antidoodi manustamise järgselt, esineb laboratoorselt kinnitatud dabigatraani mõju või võib kahtlustada jätkuvat antikoagulandi mõju enne teise invasiivse protseduuri tegemist.

§ Maksimaalse annuse kohta info saamiseks loe annustamise juhendit (ravimi omaduste kokkuvõtet).

## Veritus kaksikantiagrantravi ja/või antikoagulantravi tarvitajal

Joonis 6

## Verejooks kaksikantiagrantravi +/- OSAK ravi tarvitajal



OSAK - otsaene suukaudne antikoagulant, DAPT - kaksikantiagrantravi (ingl. k. *dual antiplatelet therapy*), SAPT - ühe antiagregandiga ravi (ingl. k. *single antiplatelet therapy*), PPI - protonpumba inhibiitor, i/v - intravenoosne

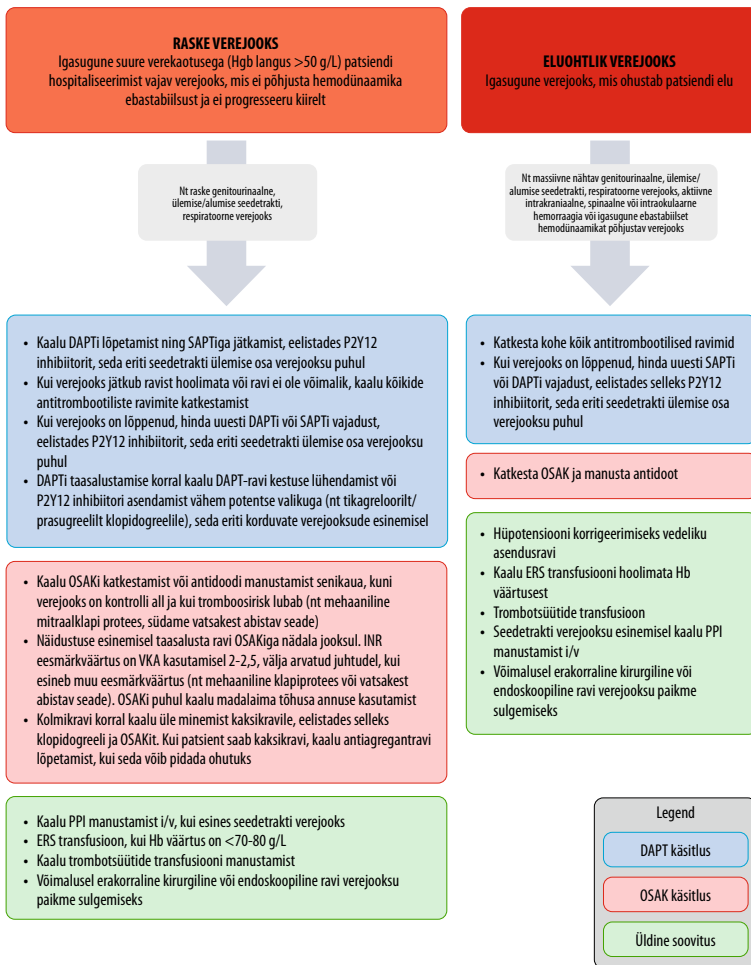
## Legend

DAPT käsitlus

OSAK käsitlus

Üldine soovitus

Verejooks kaksikantiagregantravi +/- OSAK ravi ajal



## ANTITROMBOOTILISTE RAVIMITE TOIME VÄHENDAMINE VÕI ÜMBERPÖÖRAMINE ELUOHTLIKU VEREJOOKSU VÕI ERAKORRALISE PROTSEDUURI VAJADUSEL

Tabel 10

RAVIM	ELIMINATSIOONI POOLVÄÄRTUSAEG	EEMALDAMINE KEHAVÄLISELT	RAVIMI TOIME VÄHENDAMINE VÕI ÜMBERPÖÖRAMINE
DABIGATRAAN	14-17 tundi (neerupuudulikkuse korral kuni 34 tundi)	4-tunnine hemodialüüs eemaldab umbes 50–60% dabigatraanist	<ul style="list-style-type: none"> <li>ravimi toimet aitab hinnata dabigatraani kontsentratsioon P-DBTN (määratakse anti-FIIa testi abil)<sup>*</sup></li> <li>ravimi toimet aitab välistada plasmats referentspiirides TT ja/või uriinis negatiivne Doasense<sup>®</sup> kiirtest</li> <li>aktiivsusi 50–100g p/o võib aidata ~2t jooksul peale ravimi manustamist</li> <li>eluohhtliku verejooksu korral kaalu idarutsiumabi<sup>†</sup> (<i>Praxbind</i><sup>®</sup>) manustamist 5mg selle puudumisel 4f-PCC (Octaplex<sup>®</sup> või Prothromplex<sup>®</sup>) kuni 50TÜ/kg<sup>*</sup></li> <li>idarutsiumab võib korrigeerida aPTT/TT, kuid pole näidatud, et see parandaks ravitulemust</li> <li>ravimi plasma konts, võib tüüsta 12-24T jooksul peale idarutsiumabi manustamist (ümberjaotus kudedest)</li> </ul>
RIVAROKSABAAN	tervetel 5-9 tundi, eakatel 11-13 tundi (neerupuudulikkuse korral kauem)	ei ole dialüüsiga eemaldatav, kui eemaldatav <i>CytoSorb</i> <sup>®</sup> iga	<ul style="list-style-type: none"> <li>ravimi toimet aitab hinnata rivaroksabaani kontsentratsioon P-RXN (määratakse anti-Xa testi abil)<sup>*</sup></li> <li>ravimi toimet aitab välistada madalmolekulaarse hepariini väärtus P-LMWH &lt;0,1 kU/L ja/või uriinis negatiivne Doasense<sup>®</sup> kiirtest anti-Xa, ravimi konts.</li> <li>aktiivsusi 50–100g p/o võib aidata ~2t jooksul peale ravimi manustamist</li> <li>kaalu 4f-PCC (Octaplex<sup>®</sup> või Prothromplex<sup>®</sup>) manustamist kuni 50TÜ/kg<sup>*</sup></li> <li>eluohhtliku verejooksu korral kaalu alfaandeksaanat (Ondexya<sup>®</sup>)<sup>†</sup></li> <li>manustamist 800mg i/v boolusena (30mg/min), jätkates infusiooni 8mcg/min 3 tunni jooksul</li> <li><sup>*</sup> 4f-PCC võib osaliselt korrigeerida P/APPT (korrelatsioon nende langemise ja verituse vahemise vahel pole teada), kuid ei mõjuta anti-Xa aktiivsust ega kiirenda ravimi eemaldamist</li> </ul>
APIKSABAAN	8-15 tundi (neerupuudulikkuse korral kauem)	ei	<ul style="list-style-type: none"> <li>ravimi toimet aitab hinnata apiksabaani kontsentratsioon P-APBN (määratakse anti-Xa testi abil)<sup>*</sup></li> <li>ravimitoimet aitab välistada madalmolekulaarse hepariini väärtus P-LMWH &lt;0,1 kU/L ja/või uriinis negatiivne Doasense<sup>®</sup> kiirtest</li> <li>aktiivsusi 50–100g p/o võib aidata ~2t jooksul peale ravimi manustamist</li> <li>kaalu 4f-PCC (Octaplex<sup>®</sup> või Prothromplex<sup>®</sup>) manustamist kuni 50TÜ/kg<sup>*</sup></li> <li>eluohhtliku verejooksu korral kaalu alfaandeksaanat (Ondexya<sup>®</sup>)<sup>†</sup></li> <li>manustamist 400mg i/v boolusena (30mg/min), jätkates infusiooni 4mcg/min 3 tunni jooksul</li> <li><sup>*</sup> 4f-PCC võib osaliselt korrigeerida P/APPT (korrelatsioon nende langemise ja verituse vahemise vahel pole teada), kuid ei mõjuta anti-Xa aktiivsust ega kiirenda ravimi eemaldamist</li> </ul>
EDOKSABAAN	10-14 TUNDI (NEERUPUUDULIKKUSE KORRAL KAUEM)	hemodialüüsiga ~25%	<ul style="list-style-type: none"> <li>ravimi toimet aitab hinnata edoksabaani kontsentratsioon P-EDBN (määratakse anti-Xa testi abil)<sup>*</sup></li> <li>ravimi toimet aitab välistada madalmolekulaarse hepariini väärtus P-LMWH &lt;0,1 kU/L ja/või uriinis negatiivne Doasense<sup>®</sup> kiirtest</li> <li>aktiivsusi 50–100mg p/o võib aidata ~2t jooksul peale ravimi manustamist</li> <li>kaalu 4f-PCC (Octaplex<sup>®</sup> või Prothromplex<sup>®</sup>) manustamist kuni 50TÜ/kg<sup>*</sup></li> <li><sup>*</sup> 4f-PCC võib osaliselt korrigeerida P/APPT (korrelatsioon nende langemise ja verituse vahemise vahel pole teada), kuid ei mõjuta anti-Xa aktiivsust ega kiirenda ravimi eemaldamist</li> </ul>
VARFARIIN	<b>INR</b>	<b>kliiniline seisund</b>	<b>tegevus</b>
	< 4,5	veritust ei ole	peata varfariin kuni INR on terapeutilises vahemikus
		vajalik kiire toime ümberpööramine	peata varfariin - kaalu vit. K andmist 2,5mg p/o
	>4,5	veritust ei ole	peata varfariin kuni INR on terapeutilises vahemikus - kaalu vit. K andmist 2,5-5mg p/o või 1-2mg i/v 30 minuti jooksul
vajalik kiire toime ümberpööramine		peata varfariin - anna vit. k 2,5-5mg p/o või 1-2mg i/v 30 minuti jooksul, korda vajadusel 6-24h jooksul	
<b>iga INR</b>	tõsine eluohhtlik verejooks	peata varfariin - manusta vit.k 5-10mg i/v 30 minutilise infusioonina - kaalu 4f-PCC (Octaplex <sup>®</sup> või Prothromplex <sup>®</sup> ) manustamist: <ul style="list-style-type: none"> <li>INR 2-4 25TÜ/kg, maks. 2500TÜ</li> <li>INR 4-6 35TÜ/kg, maks. 3500TÜ</li> <li>INR &gt;6 50TÜ/kg, maks. 5000TÜ</li> </ul> - 4f-PCC puudumisel tee plasmat või selle derivaati 10-20ml/kg	

ARGATROBAAN	40-50 minutit	hemodialüüsiga ~20%	- lõpeta infusioon - ravimi ümberpööramise astet saab hinnata aPTT ja/või TT abil								
FRAKTSIONEERIMATA HEPARIIN	30-90 minutit (doosist sõltuvalt)	hemodialüüsiga osaliselt	- kasuta neutraliseerimiseks protamiini (kuni 5mg/min, maks. doos 50mg) - ravimi ümberpööramise astet hinda aPTT ja/või fraktsioneerimata hepariini testi P-UFH (määratakse anti-Xa testi abil) abil <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td><b>aeg viimasest hepariinist</b></td> <td><b>protamiini doos 100TÜ manustatud hepariini kohta</b></td> </tr> <tr> <td>äsjä manustatud</td> <td>1 mg (või 25 mg fikseeritud doos)</td> </tr> <tr> <td>30 min – 2 tundi</td> <td>0,5 mg (või 10 mg fikseeritud doos)</td> </tr> <tr> <td>&gt; 2 tunni</td> <td>0,25 mg (või 10 mg fikseeritud doos)</td> </tr> </table> <p>* protamiinil on üledoosi antikoagulandi toime; protamiini poolstarerage on fraktsioneerimata hepariini omast lähem, seega võib vaja minna kordusdoosi</p>	<b>aeg viimasest hepariinist</b>	<b>protamiini doos 100TÜ manustatud hepariini kohta</b>	äsjä manustatud	1 mg (või 25 mg fikseeritud doos)	30 min – 2 tundi	0,5 mg (või 10 mg fikseeritud doos)	> 2 tunni	0,25 mg (või 10 mg fikseeritud doos)
<b>aeg viimasest hepariinist</b>	<b>protamiini doos 100TÜ manustatud hepariini kohta</b>										
äsjä manustatud	1 mg (või 25 mg fikseeritud doos)										
30 min – 2 tundi	0,5 mg (või 10 mg fikseeritud doos)										
> 2 tunni	0,25 mg (või 10 mg fikseeritud doos)										
MADAL- MOLEKULAARNE HEPARIIN (ENOKSAPARIIN, BEMIPARIIN)	3-5 tundi (neerupuudlikkuse korral kauem)	hemodialüüsiga ~20%	- osaliselt protamiiniga ~60% osas neutraliseeritav (kuni 5mg/min, maks. doos 50mg) - ravimi ümberpööramise astet hinda madalmolekulaarse hepariini testi P-LMWH (määratakse anti-Xa testi abil) <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td><b>aeg viimasest MMH doosist</b></td> <td><b>protamiini doos 1mg enoksapariini kohta</b></td> </tr> <tr> <td>&lt; 8 tunni</td> <td>1 mg (või 50 mg fikseeritud doos)</td> </tr> <tr> <td>8-12 tundi</td> <td>0,5 mg (või 25 mg fikseeritud doos)</td> </tr> <tr> <td>&gt; 12 tunni</td> <td>pole tõenäoliselt vajalik (või 10 mg fikseeritud doos)</td> </tr> </table> <p>- kaalu rFVIIa (Novoseven®) manustamist 90 µg/kg</p>	<b>aeg viimasest MMH doosist</b>	<b>protamiini doos 1mg enoksapariini kohta</b>	< 8 tunni	1 mg (või 50 mg fikseeritud doos)	8-12 tundi	0,5 mg (või 25 mg fikseeritud doos)	> 12 tunni	pole tõenäoliselt vajalik (või 10 mg fikseeritud doos)
<b>aeg viimasest MMH doosist</b>	<b>protamiini doos 1mg enoksapariini kohta</b>										
< 8 tunni	1 mg (või 50 mg fikseeritud doos)										
8-12 tundi	0,5 mg (või 25 mg fikseeritud doos)										
> 12 tunni	pole tõenäoliselt vajalik (või 10 mg fikseeritud doos)										
FONDAPARIINUKS	17-21 tundi (neerupuudlikkuse korral oluliselt kauem)	ei	- ravimi toimet aitab hinnata fondapariinuki testi (määratakse anti-Xa testi abil) <sup>1</sup> - kaalu 4F-PCC (Octaplex® või Prothromplex®) manustamist kuni 50TÜ/kg <sup>2</sup> - kaalu rFVIIa (Novoseven®) manustamist 90 µg/kg * rFVIIa ei mõjuta anti-Xa aktiivsust ega suurenda ravimi eemaldamist								

RAVIM	TROMBOTSÜÜTIDE FUNKTSIOONI TAASTUMINE	EEMALDAMINE KEHAVÄLISELT	RAVIMI TOIME VÄHENDAMINE VÕI ÜMBER PÖÖRAMINE
ATSETÜÜLSALITSÜÜL- HAPE	5-7 päeva	ei	- lõpeta ravimi manustamine - ravimi aitab hinnata PFA-Col/Epi, PFA-Col/ADP, B-Agr-ASPI - kaalu 2-3 doosi trombotsüütide manustamist
KLOPIDOGREEL	7-10 päeva	ei	- lõpeta ravimi manustamine - ravimi aitab hinnata PFA-P2Y12, B-Agr-ADP - kaalu 2-3 doosi trombotsüütide manustamist
TIKAGRELOOR	~7 päeva	eemaldatav CytoSorb <sup>®</sup> -ga	- lõpeta ravimi manustamine - ravimi toimet aitab hinnata PFA-P2Y12, B-Agr-ADP - kaalu 2-3 doosi trombotsüütide manustamist
PRASUGREEL	~10 päeva	ei	- lõpeta ravimi manustamine - ravimi toimet aitab hinnata PFA-P2Y12, B-Agr-ADP - kaalu 2-3 doosi trombotsüütide manustamist
GPIIb/IIIa inhibiitorid	~4 tundi	epitfiatiid on dialüüsistav	- ravimi toimet näitab B-Agr-TRAP

<sup>1</sup> dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani kontsentratsioon < 30µg/L välistab ekspertarvamuse kohaselt kliiniliselt olulise ravimi kontsentratsiooni plasmast

<sup>2</sup> idarütsüümab on eestis kättesaadav: TÜK 1. iros ja PERH EMOs

<sup>3</sup> Octaplex<sup>®</sup> ühekordne annus ei tohi ületada 3000 TÜ

<sup>4</sup> alfaandeksanaat (Ondexxyra<sup>®</sup>) ei ole eestis veel (2022. a) kättesaadav

<sup>5</sup> seisuga märts 2022 Eestis ei määrata, tehniliselt on võimalik juurutada PERH ja TÜK laborites



# ANTITROMBOOTILISED RAVIMID JA REGIONAALNE ANESTEESIA

Tabel 11

ANTITROMBOOTILISTE RAVIMITE KÄSITLUS KÕRGE VERITUSRIKSIKIGA BLOKAADIDE KORRAL (NEURAKSIAALSED JA SÜGAVAD NÄRVIBLOKAADID)				
Ravim ja doos (vt. tabel 14)		Aeg viimasest ravimi võtmisest blokaadi tegemiseni	Laboratoorne eesmärk blokaadi ajaks	Aeg järgmise raviminnuse võtmiseni peale blokaadi tegemist
VKA*		varfariinil keskmisel 5 päeva, eesmärgipärane laboratoorne tase	INR normaalne	
otsesed Xa inhibiitorid (apiksabaan, edoksabaan, rivaroksabaan)	madal doos	- apiksabaan 36t - edoksabaan 24t (30t, kui CrCl <sup>b</sup> < 30ml/min) - rivaroksabaan 24t	ei testita	
	kõrge doos	72t või kuni saavutatud eesmärgipärane laboratoorne tase (kui CrCl <sup>b</sup> < 30ml/min)	- ravimi konts. baasväärtus < 30µg/ (määratakse igal ravimil eraldi anti-Xa testi abil) - alternatiiviks madalmolekulaarne hepariin P-LMWH ≤ 0,1KU/L	madalas doosis vastavalt postop. VTE <sup>c</sup> profülaktika juhistele
dabigatraan	madal doos	48t	ei testita	
	kõrge doos	72t või kuni saavutatud eesmärgipärane laboratoorne tase (kui CrCl <sup>b</sup> < 30ml/min)	- dabigatraani konts. baasväärtus < 30µg/L (määratakse anti-FIIa testi abil) - alternatiivina: normaalne TT aeg	kõrges doosis: vastavalt antikoagulantide juhistele (enamasti 24t peale op.i)
MMH <sup>d</sup>	madal doos: - ≤ 50TÜ anti-Xa/kg/päevas - enoksapariin ≤ 40mg/päevas	12t (24t, kui CrCl <sup>b</sup> < 30ml/min)	ei testita	
	kõrge doos - ≥ 50TÜ anti-Xa/kg/päevas	24t (48t, kui CrCl <sup>b</sup> < 30ml/min) või kuni saavutatud eesmärgipärane laboratoorne tase (eriti, kui CrCl <sup>b</sup> < 30ml/min)	madalmolekulaarne hepariin P-LMWH (määratakse anti-Xa testi abil) ≤ 0,1KU/L	VKA <sup>e</sup> , OSAK <sup>f</sup> , kõrges doosis MMH ja FHF <sup>g</sup> ei tohi manustada, kui kateeter <i>in situ</i>
FHF <sup>g</sup>	madal doos: - ≤ 200TÜ/kg/päevas s/c - ≤ 100TÜ/kg/päevas i/v	4t	ei testita	FHF madalas doosis: 1t i/v peale kardiokirurgilist operatsiooni
	kõrges doosis	kuni saavutatud eesmärgipärane laboratoorne tase (umbes 6t i/v manustamise korral ja 12t s/c manustamise korral)	APPT või fraktsioneerimata hepariin P-UHF (määratakse anti-Xa testi abil) või AKT normiväärtuses	
fondapariinuks	madal doos: ≤ 2,5mg/päevas	36t (72t kui CrCl <sup>b</sup> < 50ml/min)	ei testita	
	kõrge doos	kuni saavutatud eesmärgipärane laboratoorne tase (enamasti umbes 4 päeva)	fondapariinuks konts. baasväärtus (määratakse anti-Xa testi abil) ≤ 0,1 KU/L*	
aspiriin	madal doos: ≤ 200mg/päevas	0	ei testita	patsiendi tavapärase skeemi järgi
	kõrge doos	3 päeva (normaalse trombotsüütide arvu juures) kuni 7 päeva	trombotsüütide funktsiooni uuringud	6t
P2Y12 inhibiitorid		- 5-7 päeva klopidoogrel - 5 päeva tikagrelloor - 7 päeva prasugrel	(trombotsüütide funktsiooni uuringud)	- 0t klopidoogrel 75mg - 24t tikagrelloor ja prasugrel - 2 päeva klopidoogrel 300mg
aspiriin madalas doosis + antikoagulant		aspiriin: 0 päeva + aeg vastavalt antikoagulantide	laboratoorne uuring vastavalt antikoagulantide	- aspiriin madalas doosis: patsiendi tavapärase skeemi järgi - kombineeritud antikoagulant: vastavalt antikoagulantide juhistele
kaksikantiagregant ravi		aspiriin: 0 päeva + aeg vastavalt teisele antiagregandile	kaalu spetsiifiliste trombotsüütide funktsiooni testide tegemist	- aspiriin madalas doosis: patsiendi tavapärase skeemi järgi - kombineeritud antiagregant: vastavalt ravijuhistele (enamasti 24t peale op.i)

\*VKA – vitamiin K antagonistid <sup>b</sup>CrCl – kreatiniini kliirens (ingl. k. *creatinine clearance*) <sup>c</sup>VTE – venoosse tromboemboolia <sup>d</sup>MMH – madalmolekulaarne hepariin

<sup>e</sup>OSAK – otsene suukaudne antikoagulant <sup>f</sup>UHF – fraktsioneerimata hepariin (ingl. k. *unfractionated heparine*)

<sup>g</sup>seisuga märts 2022 Eestis ei määrata, tehniliselt on võimalik juurutada PERH ja TÜK laborites

Tabel 12

ANTITROMBOTSILISTE RAVIMITE KÄSITLUS MADALA VERITSUSRIKSKIGA BLOKAADIDE KORRAL (PINDMISED NÄRVIBLOKAADID)			
Ravim ja doos	Aeg viimasest ravimi võtmisest enne blokaadi	Laboratoorne eesmärk blokaadi ajaks	Aeg esimese ravimi võtmiseni peale blokaadi
<ul style="list-style-type: none"> <li>- dabigatran</li> <li>- otsesed Xa inhibiitorid</li> <li>- MMH<sup>a</sup> madal doos: ≤ 50TÜ anti-Xa/kg/päevas</li> <li>- enoksapariin ≤ 40mg/päevas</li> <li>- FFP madal doos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>≤ 200TÜ/kg/päevas s/c</li> <li>≤ 100TÜ/kg/päevas i/v</li> </ul> </li> <li>- fondapariniuks madal doos</li> <li>- aspiriin ≤ 200mg/päevas</li> </ul>	0 päeva	ei testita (kaalu spetsiifilisi teste, kui on oht antikoagulandi kuhjumisele, näiteks neerupuudulikkuse korral)	patsiendi tavapärase skeemi järgi
<ul style="list-style-type: none"> <li>- VKA<sup>b</sup></li> <li>- MMH kõrges doosis</li> <li>- FH kõrges doosis</li> <li>- aspiriin kõrges doosis</li> <li>- P2Y12 inhibiitorid</li> <li>- ravimite kombinatsioonid</li> </ul>	0 päeva (kui ravim terapeutilises vahemikus või alla selle)		

<sup>a</sup> MMH – madalmolekulaarne hepariin <sup>b</sup> FH – fraktsioneerimata hepariin (ingl. k. *unfractionated heparine*) <sup>c</sup> VKA – vitamiin K antagonist

Tabel 13

NÄRVIBLOKAADIDE JAOTUS		
	neuraksialsed blokaadid / sügavad närviblokaadid	pindmised närviblokaadid
üldised põhimõtted	Blokaadist tekkinud veritus on oluline ja võib olla väga tõsise tagajärjega. Verituse käsitus on keeruline, sest verituskoht ei pruugi olla komprimeeritav ning võib vajada invasiivset käsitlust. Kliiniline tähendus: antitrombotiline ravi tuleb katkestada vastavalt tabelile 11	Blokaadist tekib pindmine hematoom, millel ei ole väga tõsist kliinilist tähtsust. Verituse käsitus on lihtne (enamasti lokaalne kompressioon), invasiivse käsitluse vajadus on vähetähtseline. Kliiniline tähendus: antitrombotilise ravi katkestamine ei pruugi olla vajalik (vt. tabel 12)
näited:		
pea, kael	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>ganglion stellatum</i><sup>1</sup> blokaad</li> <li>- kaelapõimiku sügav blokaad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kuklablokaad</li> <li>- peribulbaarne blokaad</li> <li>- kaelapõimiku pindmine blokaad</li> </ul>
ülajäse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- õlapõimiku infraklavikulaarne blokaad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- õlapõimiku interskalaarne blokaad</li> <li>- õlapõimiku supraklavikulaarne blokaad</li> <li>- õlapõimiku aksillaarne blokaad</li> <li>- <i>n. suprascapularis</i><sup>2</sup> blokaad</li> <li>- närviblokaadid küünarvarre või randme piirkonnas</li> </ul>
rindkere	<ul style="list-style-type: none"> <li>- epiduraalne blokaad</li> <li>- torakaalne paravertebraalne blokaad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- parasternaalne interkostaalne blokaad (sügav ja pindmine)</li> <li>- <i>serratus anterior</i> blokaad (sügav ja pindmine)</li> <li>- <i>erector spinae</i> blokaad</li> <li>- interkostaalne blokaad</li> <li>- PECS blokaad</li> </ul>
kõht, vaagen		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>n. iliohypogastricus</i> ja <i>n. hypogastricus</i> blokaadid</li> <li>- TAP blokaad</li> <li>- <i>rectus sheath</i> blokaad</li> <li>- <i>n. genitofemoralis</i><sup>3</sup> e blokaad</li> <li>- <i>n. pudendus</i><sup>4</sup> e blokaad</li> </ul>
jalg, selg	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nimme-õlapõimiku blokaad</li> <li>- nimme-õlapõimiku paravertebraalne blokaad</li> <li>- <i>quadatus lumborum</i> blokaad</li> <li>- ristluupõimiku blokaad</li> <li>- perikapsulaarse närvigrupi (PENG) blokaad</li> <li>- <i>n. ischiadicus</i><sup>5</sup> e trans- ja subgluteaalse blokaad</li> <li>- spinaalanesteesia</li> <li>- epiduraalne blokaad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>n. femoralis</i><sup>6</sup> e blokaad</li> <li>- <i>fascia iliaca</i> blokaad</li> <li>- <i>n. femoralis</i><sup>6</sup> e lateraalse nahanärv blokaadid</li> <li>- <i>adductor canal</i> blokaad</li> <li>- <i>n. ischiadicus</i><sup>5</sup> e blokaad põlve piirkonnas</li> <li>- närviblokaadid jalalaba piirkonnas</li> </ul>

Tabel 14

OSAK doosid				
	Rivaroksabaan	Apiksabaan	Edoksabaan	Dabigatraan
Venoosse trombemboolia profülaktika peale suurt ortopeedilist operatsiooni (puusa või põlve endoproteesimised) → madalad doosid				
doos	10mg x 1 päevas	2,5mg x 2 päevas	ei kasutada	220mg x 1 päevas
doosi korrigeerimine	ei	ei		150mg x 1, kui: - CrCl 30-50ml/min või - vanus ≥ 75 või - samaaegselt tarvitamisel verapamiil, amiodaroon või kändiin
Insuldi profülaktika mittevõlvulase kodade viivendusarütmia → kõrgeid doosid				
doos	20mg x 1 päevas	5mg x 2 päevas	60mg x 1 päevas	150mg x 2 päevas
doosi korrigeerimine	15mg x 1 päevas, kui - CrCl 15-50ml/min	2,5mg x 2 päevas, kui olemas 2 kriteeriumi järgnevalt: - vanus ≥ 80 - kaal ≤ 60kg - kreatiin $\geq$ 133 $\mu$ mol/L Kui CrCl 15-29ml/min, siis doos samuti 2,5mg x 2	30mg x 1 päevas, kui: - CrCl 15-50ml/min - kaal ≤ 60kg - samaaegselt tarvitamisel tsüklosporiin, dronedaroon, erütromütsiin või ketokonasool	110mg x 2 päevas, kui vanus $\geq$ 80 või samaaegselt tarvitamisel verapamiil  110mg või 150mg x 2 päevas, kui CrCl 30-50ml/min või vanus 75-80
Ägeda veenitromboosi ravi → kõrgeid doosid				
doos	15mg x 2 päevas 3 nädalat, edasi 20mg x 1 päevas	10mg x 2 päevas 7 päeva, edasi 5mg x 2 päevas	60mg x 1 päevas	150g x 1 päevas
doosi korrigeerimine	15mg x 2 päevas 3 nädalat, edasi 15mg x 1 päevas, kui CrCl 15-50ml/min	doosi ei korrigeerita	30mg x 1 päevas, kui: - CrCl 15-50ml/min - kaal ≤ 60kg - samaaegselt tarvitamisel tsüklosporiin, dronedaroon, erütromütsiin või ketokonasool	110mg x 2 päevas, kui vanus $\geq$ 80 või samaaegselt tarvitamisel verapamiil  110mg või 150mg x 2 päevas, kui CrCl 30-50ml/min või vanus 75-80
Pikendatud korduva süüveenitromboosi või kopsuemboolia profülaktika → madalad doosid				
doos	10mg x 1 päevas või 20mg x 1 päevas	2,5mg x 2 päevas		
doosi korrigeerimine	Kui CrCl 15-50ml/min, siis: - 10mg x 1 päevas ei korrigeerita - 20mg x 1 asemel kaalu 15mg x 1 päevas	ei		
Äge koronaarsündroom → madalad doosid				
doos	2,5mg x 2 päevas	ei kasutada	ei kasutada	ei kasutada
Aterotrombootiliste juhtude profülaktika sümptomaatilistel haigetel perifeersetel arteritel haigusega → madalad doosid				
doos	2,5mg x 2 päevas	ei kasutada	ei kasutada	ei kasutada

OSAK – otsene suukaudne antikoagulant; CrCl – kreatiniini kliirens (ingl. k. *creatinine clearance*)

## KASUTATUD ALLIKAD:

1. Marco Valgimigli, Héctor Bueno, Robert A. Byrne, Jean-Philippe Collet, Francesco Costa, Anders Jeppsson, Peter Ju'ni, Adnan Kastrati, Philippe Kolh, Laura Mauri, Gilles Montalescot, Franz-Josef Neumann, Mate Petricevic, Marco Roffi, Philippe Gabriel Steg, Stephan Windecker, and Jose Luis Zamorano. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* (2018) 39, 213–254
2. Jan Steffel, Ronan Collins, Matthias Antz, Pieter Cornu, Lien Desteghe, Karl Georg Haessler, Jonas Oldgren, Holger Reinecke, Vanessa Roldan-Schilling, Nigel Rowell, Peter Sinnaeve, Thomas Vanassche, Tatjana Potpara, A. John Camm, Hein Heidbüchel. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* (2021) 23, 1612–1676
3. Sibylle Kietai, Raquel Ferrandis, Anne Godier, Juan Llau, Clara Lobo, Alan JR Macfarlane, Christoph J. Schlimp, Erik Vandermeulen, Thomas Volk, Christian von Heymann, Morne Wolmarans, Arash Afshari. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs  
Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2022; 39:100–132
4. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, Florido R, Hucker W, Mehran R, Messé SR, Pollack CV Jr., Rodriguez F, Sarode R, Siegel D, Wiggins BS. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3042–67
5. Stephen J. Rechenmacher, James C. Fang. Bridging Anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1392 – 403
6. James D. Douketis, Alex C. Spyropoulos, Joanne Duncan, Marc Carrier, Gregoire Le Gal, Alfonso J. Tafur, Thomas Vanassche, Peter Verhamme, Sudeep Shivakumar, Peter L. Gross, Agnes Y. Y. Lee, Erik Yeo, Susan Solymoss, Jeannine Kassis, Geneviève Le Templeier, Stephen Kowalski, Mark Blostein, Vinay Shah, Elizabeth MacKay, Cynthia Wu, Nathan P. Clark, Shannon M. Bates, Frederick A. Spencer, Eleni Arnaoutoglou, Michiel Coppens, Donald M. Arnold, Joseph A. Caprini, Karen A. Moffat, Summer Syed, Sam Schulman. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Internal Medicine* 2019
7. Godier A, Garrigue D, Lasne D, Fontana P, Bonhomme F, Collet JP, de Maistre E, Ickx B, Gruel Y, Mazighi M, Nguyen P, Vincentelli A, Albaladejo P, Lecompte T. Management of antiplatelet therapy for non elective invasive procedures of bleeding complications: proposals from the French working group on perioperative haemostasis (GIHP), in collaboration with the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med* 38 (2019) 289–302
8. Oliver Grottke, Sam Schulman. Four-factor Prothrombin Complex Concentrate for the Management of Patients Receiving Direct Oral Activated Factor X Inhibitors. *Anesthesiology* 2019; 131:1153–65
9. Cheryl L. Maier, Roman M. Sniecinski. Anticoagulation Monitoring for Perioperative Physicians. *Anesthesiology* 2021; 135:738–48
10. J. W. Eikelboom, S. Kozek-Langenecker, A. Exadaktylos, A. Batorova, Z. Boda, F. Christory, I. Gornik, G. Kékéštas, A. Kher, R. Komadina, O. Koval, G. Mitic, T. Novikova, E. Pazvanska, S. Ratobilska, J. Sütt, A. Winder, D. Zateyshchikov. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *British Journal of Anaesthesia* 2018; 120:645–656
11. Donat R. Spahn, Alexander Kaserer. Coagulation Management after Trauma in the Presence of Direct Oral Anticoagulants. *Anesthesiology* 2021; 135:570–2
12. University of Washington Medicine Anticoagulation Clinics: Guidelines For Reversal Of Anticoagulants. [https://depts.washington.edu/anticoag/home/sites/default/files/GUIDELINES\\_FOR\\_REVERSAL\\_OF\\_ANTICOAGULANTS.pdf](https://depts.washington.edu/anticoag/home/sites/default/files/GUIDELINES_FOR_REVERSAL_OF_ANTICOAGULANTS.pdf)
13. Steve Christos, Robin Naples. Anticoagulation Reversal and Treatment Strategies in Major Bleeding: Update 2016. *West J Emerg Med.* 2016;17(3):264–270
14. L. Örd, T. Marandi, M. Märk, L. Raidjuk, J. Kostjuk, V. Banys, K. Krause, M. Pikta. Evaluation of DOAC Dipstick Test for Detecting Direct Oral Anticoagulants in Urine Compared with a Clinically Relevant Plasma Threshold Concentration. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2022; 28: 1-8

## Lisa 4. Verekomponentide spetsifikatsioonid

Verekomponenti nimetus	Valmistamine	Kvaliteedinäitajad	Näidustused	Vastunäidustused	Säilitamine	Transport
<b>TÄISVERI:</b>	Täisveri on steriilsesse ja apetrogeensesse kottistiteemi võetud veri, mis on peamine lähtematerjal verekomponentide valmistamisel.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doosi maht 450 ml ± 10% ilma konservandi mahuta (konservandi maht on 63 ml)</li> <li>Hb ≥ 45 g doosis</li> </ul>	Kasutada ainult juhul, kui ei ole võimalik kasutada sobivaid verekomponente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aneemia ilma veremahu kaotusest</li> <li>Plasma talumatus</li> <li>Leukotsüütide anti-geeni-devastane alloimmuunisaatsioon</li> <li>Planeeritud organsiirdamine ja immuunosuppressiivne ravi</li> </ul>	20–22 °C juures Säilitada mitte kauem kui 24 tundi	Isotermilises konteineris Transporti ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.
<b>FILTREERITUD TÄISVERI</b>	Doonoriveri kogutakse spetsiaalsesse täisvere filtreerimisüsteemi. Filtreerimiseks kasutatakse filtrit, millega eemaldatakse enamik leukotsüütidest, kuid säilitatakse erütrotsüüdid ja trombotsüüdid.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb ≥ 43 g doosis</li> <li>Leukotsüütide sisaldus &lt; <math>1 \times 10^6</math> tooteliikus</li> <li>Hemolüüs</li> <li>Säilivusaja lõpus &lt; 0,8% erütrotsüütide massist</li> <li>Madal anti-A ja anti-B tiiter, kui kasutatakse vältimatu abi tingimustes ABO mittetidentseks ülekandeks</li> </ul>	Massiivne verekaotus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aneemia ilma veremahu kaotusest</li> <li>Plasma talumatus</li> </ul>	2–6 °C Säilivusaeg sõltub kasutatavast filterstiteerimis- ja säilituslahusest.	Isotermilises konteineris Transporti ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.

<sup>1</sup> Täisveri sisaldab kõiki vere koostisosi ja konserveerimiseks kasutatud antikoagulandi lahust. Värske täisvere onadused säilivad 24 tunni jooksul. Edaspidise säilitamise kestel suureneb Hb hapnikuafinsus, väheneb hüübimisfaktori aktiivsus (VIII, V faktor), trombotsüüdid kaotavad funktsioonivõime, moodustuvad mikroagregaadid, rakkudest vabanevad kaaliumioonid ja leukotsüütide proteaasid ning aktiveerub plasma kalikreiin. Vereplasma pH nihkub happelises suunas. Üle 24 tunni säilitatud täisvere ülekandeks ei ole näidustusi.

Verekomponendi nimetus		Valmistamine	Kvaliteedinäitajad	Näidustused	Säilitamine	Transport
ERÜTROTSÜÜTIDE SUSPENSIOSIIONID	Filtreeritud erütrotsüütide suspensioon	Doonoriveri kogutakse integreeritud leukotsüütide eemaldamise filtriga verekogumise kottisüsteemi. Täisvere separeerimisel erütrotsüütide suspensioon filtreeritakse, mille tulemusena jääb enamik leukotsüütidest filtrisse ning filtreeritud tooteühikus on leukotsüütide jääksisaldus väiksem kui $1 \times 10^6$ .	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doosi maht <math>\geq 200</math> ml</li> <li>Hemoglobiin <math>\geq 40</math> g tooteühikus</li> <li>Hematokrit <math>0,50-0,70</math> L/L</li> <li>Leukotsüütide sisaldus <math>&lt; 1 \times 10^6</math> tooteühikus</li> <li>Hemolüüs säilivusaja lõpus <math>&lt; 0,8\%</math> erütrotsüütide massist</li> </ul>	<p><b>Esitis kasutatakse vereilekandeks ainult filtreeritud erütrotsüütide suspensiooni.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Asendusravi verekaotuse puhul</li> <li>Aneemia ravi</li> </ul>	2–6 °C	Isotermilises konteineris Transporti ajal tuleb tagada säilivustemperatuur.
	Pestud erütrotsüütide suspensioon	Verekomponendi pesemise protseduuri kasutatakse, kui verekomponent on vaja puhastada plasmavalkudest. Pestud erütrotsüütide suspensiooni valmistamisel lähtematerjaliks filtreeritud erütrotsüütide suspensioon. Erütrotsüüte pestakse kolmel korral füsioloogilise lahusega või SAGM-i lahusega ja suspendeeritakse füsioloogilises või SAGM-i lahuses. Erütrotsüüte ei ole füsioloogilise lahusega võimalik kinnises süsteemis pesta ja see on ka lühema säilivusaja põhjus. Vajaduse korral (hajgla tellimuse alusel) pestud filtreeritud erütrotsüütide suspensioon kiirteatakse.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doosi maht sõltub lähtedosisist</li> <li>Hematokrit <math>0,65-0,75</math> L/L</li> <li>Hemoglobiin <math>\geq 36</math> g tooteühikus</li> <li>Hemolüüs valmistusprotsessi lõpus <math>&lt; 0,8\%</math> erütrotsüütide massist</li> <li>Valgusisaldus viimases pesulahuses <math>&lt; 0,5</math> g (selline valgusisaldus kindlustab lüüsi sisalduse alla <math>0,2</math> mg ühikus)</li> </ul>	<p>Aneemiliste seisundite ravi, kui:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>haigel on plasmavalkude vastaseid antikehad, eriti anti-IgA;</li> <li>verekomponentide ülekande järel on esinenud rasked allergilisi</li> </ul>	2–6 °C	Isotermilises konteineris Transporti ajal tuleb tagada säilivustemperatuur.

Verekomponendi nimetus	Valmistamine	Kvaliteedinäitajad	Näidustused	Säilitamine	Transport
<b>ERÜTROTSÜÜTIDE SUSPENSIOONID</b>	Kiirritatud filtreeritud erütrotsüütide suspensioon saadakse verekomponendi ioniseeriva kiirgusega töötlemisel. Sellega inaktiveeritakse eluvõimelised T-lümfotsüüdid ja hoitakse seekaudu ära transfüsioonist indutseeritud transplantaat-peremehe-vastu-transfüsioonireaktsioon.	Algmaterjal on kvaliteedimõnedele vastav filtreeritud erütrotsüütide suspensioon.	Verekomponentide kiirritamine on vajalik teatase transplantaat-peremehe-vastu-transfüsioonireaktsiooni vältimiseks. Eelnevatud reaktsiooni oht esineb patsientidel, kes on tugevalt immuunkompromeetitud: <ul style="list-style-type: none"> <li>• enne luudid või allogeenseid tüvirakkude siirdamist;</li> <li>• agressiivse kemoteraapia ja immuunsupressiivse ravi korral;</li> <li>• kaasasündinud või omandatud immuunpuudulikkuse korral;</li> <li>• väikese sünnikaluga (alla 1500 g) enneaegsed vastasündinud.</li> </ul> Verekomponente tuleb enne kasutamist kiirutada, kui need on valmistatud patistendi läbisulgulase verest või kui veri on patsiendile valitud HL-A-kuuluvuse järgi.	2-6 °C Säilivusaeg: kiirritatud erütrotsüütide suspensiooni maksimaalne säilivusaeg on 28 päeva verevõtmisest, kuid kiirritatud verekomponenti tuleks kasutada võimalikult kiiresti (mitte üle 14 päeva kiirritamisest, seega 28. säilivuspäeval kiirritatud verekomponenti tuleb ütleks kasutada samal päeval).	Isotermilises konteineris Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.
<b>TROMBOTSÜÜTIDE KONSENTRAADID (TRK)<sup>1</sup></b>	Eri doonorite täisverest eraldatud leukotsüütide-trombotsüütide kihid (ingl <i>buffy coat</i> , BC) liidetakse omavahel ja suspendeeritakse trombotsüütide säilivuslahuses (70-65% säilivuslahust, 30-35% plasmat). Suspensiooni tsentrifugimisel erirühimiga sadestatakse erütrotsüüdid ja leukotsüüdid; trombotsüüdid jäävad hõljuma supernatanti. TRK eraldamisel lastakse toode läbi spetsiaalse leukotsüütide eemaldamise filtri.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maht <math>\geq 200</math> ml</li> <li>• Trombotsüütide sisaldus <math>\geq 200 \times 10^9</math> tootehikus</li> <li>• Leukotsüütide jääk-sisaldus <math>&lt; 1,0 \times 10^6</math> tootehikus</li> <li>• pH säilivusaja lõpus <math>&gt; 6,4</math></li> <li>• Valmistoodang võib sisaldada vähesel määral erütrotsüüte.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombotsüütopenia juhud, kui kaasub vertsemine</li> <li>• Trombotsüütopenia juhud, kui on vaja ennetada veritust või verejooksu</li> <li>• Mimesugused hemorraagilised seisundid,</li> <li>• Massiivne verekaotus</li> </ul>	Tootemperatuuril $22 \pm 2$ °C spetsiaalses trombotsüütide inkubaator-agitaatoris Optimaalsetes tingimustes on BC-trombotsüütide kontsentradi säilivusaeg kuni 7 päeva.	Isotermilises konteineris koos spetsiaalsete säilivustemperatuuri tagavate elementidega Transpordi ajal tuleb tagada säilivustemperatuur.

Verekomponenti nimetus		Valmistamine	Kvaliteedimärgid	Näidustused	Säilitamine	Transport
TROMBO-TSÜÜTIDE KONSÜTENT-RAADID (TRK) <sup>2</sup>	Aferesi-trombo-tsüütide konsentraat	Aferesi-TRK saadakse ühe doonori verest aferesimeetodil, kasutades aferesiaparaati ja ühekordsete plastikkottide komplekti. Separatsioonisedel läbibid eraldatakse vereist trombotsüüdid – ülejäänud vereosised kantakse doonorile tagasi. Trombotsüüdid suspendeeritakse spetsiaalses trombotsüütide säilituslahuses (70–65% säilituslahust, 30–35% plasmast) või plasmast. Meetod võimaldab valida doonorit, kui see on oluline nt alloimmuunsatsiooni vältimiseks ja alloimmuuniseeritud patiseendi tõhusaks raviks. Aferesi protseduuril kogunud trombo-tsüütideid on võimalik valmistada 2–3 ravidoosi TRK-d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maht 200 ± 50 ml</li> <li>Trombotsüütide sisaldus ≥ 200 x 10<sup>9</sup> tooteliüks</li> <li>Leukotsüütide jääksisaldus &lt; 1,0 x 10<sup>6</sup> tooteliüks</li> <li>pH säilitusaja lõpus &gt; 6,4</li> </ul>	Kiliniilised situatsioonid, mille puhul on oluline vähendada ülekantava komponendi kogust	Toatemperatuuril 22 ± 2 °C spetsiaalses trombotsüütide inkubaator-agitaatoris Optimaalses tingimustes on aferesi-TRK säilitusaja kuni seitse päeva.	Isotermilises kontaineris koos spetsiaalse tagavate elementidega Transpordi ajal tuleb tagada säilitus-temperatuur.
	Vähendatud mahuga trombo-tsüütide konsentraat	Mahtu vähendatakse nii filtreeritud BC-TRK-1 kui ka aferesi-TRK-1. TRK tsentrifugatakse, seejärel eemaldatakse osa trombotsüütidel olevast plasmast/säilituslahusest.	<p>Algmaterjal on kvaliteedimõeldele vastav filtreeritud BC-TRK või aferesi-TRK.</p> <p>Maht tellimuse järgi, kuid mitte alla 50 ml aferesi-TRK puhul ja mitte alla 100 ml BC-TRK puhul</p> <p>Mahtu vähendamisega kaasneb trombotsüütide kadu kuni 20%.</p>	Kuus tundi alates mahu vähendamisest. Haiglingimustes mitte säilitada, kohe üle kanda	Isotermilises kontaineris koos spetsiaalse säilitus-temperatuuri tagavate elementidega Transpordi ajal tuleb tagada säilitus-temperatuur.	



Verekomponendi nimetus		Valmistamine	Kvaliteedinäitajad	Näidustused	Säilitamine	Transport
<b>TROMBO-TSÜÜTIDE KONSENTRAADID (TRK)<sup>2</sup></b>	<b>Pestud trombotsüütide konsentraat</b>	<p>Pestakse afereesi-TRK-d</p> <p>Afereesi-TRK tsentrifugeeritakse eretsejumi ja seejärel eraldatakse trombotsüütide kogu säilituslahus. Afereesi-TRK-le lisatakse trombotsüütide säilituslahus ja isentrifugeeritakse ning säilituslahuse eraldamist korraldatakse vähemalt kaks korda (vajaduse korral rohkem). TRK pesemisprotseduur loetakse edukaks, kui viimases pesulahuses on vaigusisaldus <math>\leq 0,3</math> g ühiku kohta. Pestud trombotsüüdid resuspendeeritakse trombotsüütide säilituslahuses.</p>	<p>Algmaterjal on kvaliteedinäitele vastav afereesi-TRK.</p> <p>Maht vastavalt tellimusele</p> <p>Valk <math>\leq 0,3</math> g ühikus</p> <p>TRK pesemisega võib kaasneda trombotsüütide kadu kuni 20% ulatuses trombotsüütide esialgsest arvust.</p>	<p>Trombotsüütide vähesus või funktsionaalsusetest häiretest tingitud verituse või verejooksu ennetamine ja ravimine patsientidel, kellel on olnud korduvad tsütoosid või trombotsüütide ühikanded või kellel on plasmavahikude vastased antikehad, eriti anti-IgA</p>	<p>Toatemperatuuril <math>22 \pm 2</math> °C spetsiaalses trombotsüütide inkubaator-agitaatoris</p> <p>Säilitusaeg 6 tundi</p>	<p>Isotermilises konteineris koos spetsiaalsete säilitus-temperatuuri tagavaate elementidega</p> <p>Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.</p>
<b>Kiirritatud trombotsüütide konsentraadid</b>	<b>Kiirritatud trombotsüütide konsent- raadid</b>	<p>TRK kiirritamisel töödeldakse verekomponenti ioniseeriva kiirgusega. Sellega inaktiveeritakse eluvõimelised T-lümfotsüüdid ja hoitakse see kaudu ära transfusioonist induseeritud transplantaat-peremehe-vastu-transfusioonireaktsioon.</p> <p>Kiirritatakse edasi töödeldamata TRK-sid (filtreeritud BC-TRK, afereesi-TRK) või tellimuse järgi edasi töödeldud TRK-sid (vähendatud mahuga, pestud).</p> <p>TRK-d võib kiirritada kogu säilivusaja jooksul.</p>	<p>Algmaterjal on kvaliteedinäitele vastav TRK.</p>	<p>Verekomponentide kiirritamine on vajalik tetaalse transplantaat-peremehe- vastu-transfusiooni-reaktsiooni vältimiseks. Eelnevat reaktsiooni oht esineb patsientidel, kes on tugevalt immuunkomprimeeritud: - emme luudid või allogeensete tüvirakkude siirdamist; - agressiivse kemoteraapia ja immuunsupressiivse ravi korral; - kaasaasündinud või omandatud immuunpuudulikkuse korral; - väikese sünnikaaluga (alla 1500 g) emmeaegsed vastasündinud.</p> <p>Verekomponente tuleb emme kasutamist kiiritada, kui verekomponentid on valmistatud patsiendi lähisugulase verest või kui veri on valitud patsiendile HLA-kaituvuse järgi.</p>	<p>TRK säilivusaeg kiiritamise et mõluta.</p>	<p>Isotermilises konteineris koos spetsiaalsete säilitus-temperatuuri tagavaate elementidega</p> <p>Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.</p>

<sup>2</sup> Emme ülekannet tuleb preparaati ettevaatlikult loksutada (vähemalt 30 korda), hoides kotti horisontaalses asendis ja välldes vahu teket; kontrollida nn inglijuuste fenomeni olemasolu, mis on trombotsüütide normaalse funktsionaalsuse tunnuseks (nimetatud fenomeni puudumisel ei anna trombotsüütide konsentraadi ülekannne oodatud raviefekti).

Verekomponendi nimetus	Valmistamine	Kvaliteedinäitajad	Näidustused	Säilitamine	Transport
<b>VÄRSKELT KÜLMUTATUD PLASMA<sup>3</sup></b>	Plasma eraldatakse isentrifugeeritud täisereest hormonaalselt suletud süsteemi kaudu verevõtukoti kujuties olevasse tüüpi plasmakotiti. Kõlmutatakse sellisel viisil ja temperatuuril (temperatuur plasmatkoti sidumaks peab langema temperatuurini -30 °C maksimaalselt 60 minuti jooksul), millega tagatakse labiilsete hüübimisfaktori funktsionaalsus. Plasma külmutamine peab toimuma 24 h jooksul vere kogumisest.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maht &gt; 200 ml</li> <li>• Faktor VIII:c &gt; 0,7 TU/ml</li> <li>• Selge või tervelt hügune vedelik ilma nähtavate hemolüüsitud osakesteta</li> <li>• Väravus kollane kuni roheline</li> <li>• Rakkude jääk: - eritrosüüte &lt; 6,0 x 10<sup>9</sup>/l - leukotsüüte &lt; 0,1 x 10<sup>9</sup>/l - trombotsüüte &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hüübimisfaktori defitsiidist tingitud verepuudulikkus, kui ei ole võimalik kasutada vastavat spetsiifilist preparaati</li> <li>• Paljude hüübimisfaktori samaaegse defitsiidist põhul (DIK-sündroom, massiivne verekaotus)</li> </ul>	Optimaalne säilitustemperatuur on -26 °C või alla selle. Säilivusseg sõltub mistingimustest: - 36 kuud -26 °C või alla selle; - 3 kuud -18 kuni -25 °C.	Isotermilises konteineris koos külma- elementidega. Transporti ajal tuleb tagada säilivustemperatuur.
<b>Aferesi-protseduuril saadud filtritud plasma</b>	Värskest külmutatud plasma valmistatakse aferesimeetodil kogitud plasmasst, kasutades aferesiapanaaati ja tühkordsete plastikkottide komplekti. Aferesi plasma kogumine toimub plasmaafreesi- ja multikomponent-aferesiprotseduuril. Olenevalt aferesiprotseduuril saadud plasnakogusest jootatakse plasma kaheks või kolmeks doosiks ja külmutatakse noaetekohaselt. Aferesiplasma külmutamine peab toimuma 6 h jooksul plasma kogumisest. Aferesimeetodil kogitud plasmas on jääkraakude sisaldus viidud miinimumini. Vajaduse korral on võimalik manustada ühele patsiendile ühelt doonorilt kogitud ja sellest valmistatud 2-5 doosi värskest külmutatud plasma. Aferesiplasma kasutamisel on võimalik vältendada patsientidele ekspresseerivate doonorite hulka, seega on valksem oht saada verega edasikanduvaid nakkusi ja immuunomodulatiivset koormust.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maht ≥ 200 ml</li> <li>• Rakkude jääk: - eritrosüüte &lt; 6,0 x 10<sup>9</sup>/l - leukotsüüte &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l - tootühikus - trombotsüüte &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hüübimisfaktori defitsiidist tingitud verepuudulikkus, kui ei ole võimalik kasutada vastavat spetsiifilist preparaati</li> <li>• Paljude hüübimisfaktori samaaegse defitsiidist põhul (DIK-sündroom, massiivne verekaotus).</li> </ul>	Optimaalne säilivustemperatuur on -26 °C või alla selle. Säilivusseg sõltub mistingimustest: - 36 kuud -26 °C või alla selle; - 3 kuud -18 kuni -25 °C.	Isotermilises konteineris koos külma- elementidega. Transporti ajal tuleb tagada säilivustemperatuur.

**Tähelepanu!** Plasma sulataakse vahetult enne manustamist spetsiaalses soojendis 37 °C juures.

1. Esalajal on sulanud plasmas, krüoglobuliinide hebeline sade, mis kaob plasmatemperatuuril (õrnaselt) üle 10 °C.
2. Plasma manustamiseks kasutatakse vereilekandusüsteemi.
3. Pärast plasma ülesulatamist peab plasma võimalikult kiiresti üle kandma.
4. Kerge lipemütsiis ei ole plasma ülekanneisel takistus.
5. Külmutatud toote plastik on väga nops ja võib kergesti puruneda.
6. Ülesulatatud plasma korduv külmutamine ei ole lubatud.

<sup>3</sup> Nõuded ja soovitusel plasma kasutamisel. Plasma (kõik liigid) ordineerimisel tuleb arvestada järgmisi aspekte:

- Patsientidele valida ülekandeks plasma tema ABO-grupi järgi.
- Lastele ja fertiilisele emale valida plasma nendele ABO-grupi ja RhD-kombinatsioonide järgi.
- Plasma manustamine ei ole näidustatud patsientidele, kellega:
  - on tuvastatud plasmaplakude (IgA) vastased antikehad;
  - puuduvad hüübimisfaktorid;
  - on tuvastatud plasmaplakude talumatust.
- Plasma manustamine ei ole näidustatud veremahu korrigeerimiseks, kui samal ajal ei esine hüübimisfaktori defitsiiti.

Verekomponendi nimetus		Valmistamine	Kvaliteedimääritajad	Näidustused	Säilitamine	Transport
<b>KRÜOPRETSIPITAAT</b>	<b>Krüopretsipitaat</b>	Krüopretsipitaat saadakse värskest külmutatud afereesi või vereplasma töötlemisel ja sisaldab plasma krüoglobuliinide fraktsiooni: F VIII:c, von Willebrandi faktorit, fibrinogeeni, F XIII ja fibronektiini.  Krüopretsipitaadi valmistamiseks värs-kelt külmutatud plasmadoosid sulatatakse aeglaselt 2–6 °C juures ja seejärel isentriifugaakse –3 °C juures 30 minutit. Sellistes tingimustes sulatatud plasmast eraldub helbeiline krüoglobuliinide sade, mis sadestatakse isentriifimise teel. Krüoglobuliinide sade suspendeeritakse 40–50 ml plasmas, ülejäänud plasma eemaldatakse.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maht 40–50 ml</li> <li>F VIII:c &gt; 70 RÜ</li> <li>tootetihkus</li> <li>Fibrinogeeni &gt; 140 mg tootetihkus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>F VIII:c defitsiitsed seisundid (A-hemofiilia, von Willebrandi haigus), kui ei ole võimalik kasutada vastavat spetsiifilist hüübimisfaktori preparaati</li> <li>Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK)</li> <li>Fibrinogeeni defitsiit ja düsfibrinogeneemia</li> </ul>	Optimaalne säilitustemperatuur on –26 °C või alla selle.  Säilivusaeg sõltub säilitamistingimustest: -36 kuud –26 °C või alla selle; -3 kuud –18 kuni –25 °C.	Isotermilises konteineris koos külmaelementidega  Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.
<b>KRÜOPRETSIPITAAT (KRÜOPRETSIPITAAT DOOS)</b>	<b>Puulitud krüopretsipitaat (krüopretsipitaat kolm doosi)</b>	Verekomponendi valmistamine toimub ühe doonori poolt loovutatud afereesi plasmast. Doonorit poolt loovutatud afereesi plasmast valmistatakse kolm värskest külmutatud plasmadoosi, mis on edaspidi algmaterjaliks ühe doosi puulitud krüopretsipitaadi valmistamiseks.  Verekomponendi valmistamise esimesed etapid on sarnased ühest plasmadoosist krüopretsipitaadi valmistamisega. Lisaks tuleb protseduur, mille käigus kolmest doosist saadud krüoglobuliinide sade liidetakse omavahel ühte plastikkotti ja suspendeeritakse 70–80 ml plasmas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maht 70–80 ml</li> <li>F VIII:c &gt; 210 RÜ</li> <li>tootetihkus</li> <li>Fibrinogeeni ≥ 420 mg tootetihkus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>F VIII:c defitsiitsed seisundid (A-hemofiilia, von Willebrandi haigus), kui ei ole võimalik kasutada vastavat spetsiifilist hüübimisfaktori preparaati</li> <li>Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK)</li> <li>Fibrinogeeni defitsiit ja düsfibrinogeneemia</li> </ul>	Optimaalne säilitustemperatuur on –26 °C või alla selle.  Säilivusaeg sõltub säilitamistingimustest: -36 kuud –26 °C või alla selle; -3 kuud –18 kuni –25 °C.	Isotermilises konteineris koos külmaelementidega  Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.

\* Tähelepanu!

- Krüopretsipitaadi käsitlemisel tuleb olla ettevaatlik, kuna külmutatud verekomponendi plastik on väga rabe ja võib kergesti puruneda.
- Krüopretsipitaat sulatatakse 37 °C juures vahetult enne manustamist.

## Lisa 5. Transfusioonravi vajava patsiendi käsitus- algoritm – perioperatiivsed ja erakorralised olukorrad

### TRANSFUSIOONRAVI JUHEND: PATSIENDI KÄSITLUSALGORITM PERIOPERATIIVSED JA ERAKORRALISED OLUKORRAD

ENNE OPERATSIOONI

#### OPERATSIOONILE MINEV PATSIENT

- Hinnake patsiendi veritsusriski ja operatsioonil tekkiva veritsuse riski 1–2 kuud enne operatsiooni;
- Hinnake hüübimist mõjutavate ravimite katkestamise või jätkamise vajadust (vt soovitus nr 5);
- Tehke analüüsid (vt lisa nr 1);
- Korrigeerige hemoglobiini sisaldus

#### ERAKORRALIST SEKKUMIST VAJAV PATSIENT

- Peatage verejooks
- Tehke analüüsid (vt soovitus nr 22)

Kas patsiendil on massiivne verejooks?

Ei

Jah

Kaasake vajaduse korral multidistsiplinaarne meeskond

OPERATSIOONI AJAL JA POSTOPERATIIVSES PERIOODIS JA VÕI  
ÄGEDA VEREJOOKSU AJAL

#### KUI PATSIENT VAJAB TRANSFUSIOONRAVI

Tehke verekomponentide ülekanded vajaduspõhiselt.

Andke võimaluse korral patsiendile või tema lähedasele teavet verekomponendi kasutamise kohta.

Tehke transfusioonravi juhendi soovitude järgi.

- Hemostaasihäirega patsiendi ravi (soovitused 9–17)
  - Ravimite ja faktori kontsentradi kasutamine (soovitused 9–12)
  - Trombotsüütide ja fibrinogeeni kontsentradi kasutamine (soovitused 13–16)
- Ägeda verejooksuga patsiendi ravi (soovitused 18–32)
  - Ravimite ja faktori kontsentradi kasutamine (soovitused 19, 20, 21, 23, 28)
  - Trombotsüütide kontsentradi kasutamine (soovitused 24, kuni 25, 26)
  - Erütrotsüütide suspensiooni kasutamine (soovitused 28–31)
- Massiivse verejooksuga patsiendi ravi (soovitused 33–39)
  - Kaltsiumi kasutamine (soovitus 33)
  - Fibrinogeeni kontsentradi kasutamine (soovitused 34, 35)
  - Täisvere kasutamine (soovitus 36)

Jälgige pidevalt patsiendi seisundit ja laboratoorseid näitajaid ning korrigeerige ravi selle põhjal

Käivitage massiivse transfusiooni protokoll

IGA HAIGLA JÄRGIB ENDA KOOSTATUD PROTOKOLLI

KODUS

Haiglast väljakirjutamisel soovitage patsiendil minna kuu möödudes perearsti vastuvõtule aneemia hindamiseks ja/või raviks.

## Kasutatud kirjandus

- 1) Everaus H, Plahhova T, Raadik A, Kongo UK, Rätsep I, Ümarik T, Punab M, Tomberg K, Lehepuu Ellam S, Kullaste R. Inimverest valmistatud ravimpreparaatide kasutamise Eesti juhend. *Eesti Arst* 2005; 84 (12): 897–896.
- 2) Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Füllenbach C, Freedman J, Waters JH, Farmer S, Leahy MF, Zacharowski K, Meybohm P, Choorapoikayil S. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019 May;269(5):794–804. doi: 10.1097/SLA.0000000000003095. PMID: 30418206.
- 3) Kleinerüschkamp A, Meybohm P, Straub N, Zacharowski K, Choorapoikayil S. A model-based cost-effectiveness analysis of Patient Blood Management. *Blood Transfus*. 2019 Jan;17(1):16–26. doi: 10.2450/2018.0213-17. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29517965; PMCID: PMC6343592.
- 4) Kei T, Mistry N, Curley G, Pavenski K, Shehata N, Tanzini RM, Gauthier MF, Thorpe K, Schweizer TA, Ward S, Mazer CD, Hare GMT. 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.
- 5) Shin HW, Park JJ, Kim HJ, You HS, Choi SU, Lee MJ. Efficacy of perioperative intravenous iron therapy for transfusion in orthopedic surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 May 6;14(5):e0215427. doi: 10.1371/journal.pone.0215427. PMID: 31059515; PMCID: PMC6502310.
- 6) Gupta S, Panchal P, Gilotra K, Wilfred AM, Hou W, Siegal D, Whitlock RP, Belley-Cote EP. Intravenous iron therapy for patients with preoperative iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery reduces blood transfusions: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020 Aug 1;31(2):141–151. doi: 10.1093/icvts/ivaa094. PMID: 32642775. preoperative iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery reduces blood transfusions: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020 Aug 1;31(2):141–151. doi: 10.1093/icvts/ivaa094. PMID: 32642775.
- 7) Scrimshire AB, Booth A, Fairhurst C, Kotze A, Reed M, McDaid C. Preoperative iron treatment in anaemic patients undergoing elective total hip or knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Oct 31;10(10):e036592. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036592. PMID: 33130561; PMCID: PMC7783611.

- 8) Kaufner L, von Heymann C, Henkelmann A, Pace NL, Weibel S, Kranke P, Meerpohl JJ, Gill R. Erythropoietin plus iron versus control treatment including placebo or iron for preoperative anaemic adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 13;8(8):CD012451. doi: 10.1002/14651858.CD012451.pub2. PMID: 32790892; PMCID: PMC8095002.
- 9) Ng O, Keeler BD, Mishra A, Simpson JA, Neal K, Al-Hassi HO, Brookes MJ, Acheson AG. Iron therapy for preoperative anaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Dec 7;12(12):CD011588. doi: 10.1002/14651858.CD011588.pub3. PMID: 31811820; PMCID: PMC6899074.
- 10) Elhenawy AM, Meyer SR, Bagshaw SM, MacArthur RG, Carroll LJ. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2021 Jan 23;10(1):36. doi: 10.1186/s13643-021-01579-8. PMID: 33485392; PMCID: PMC7824930.
- 11) Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020 Mar;188(6):819–830. doi: 10.1111/bjh.16221. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31578718.
- 12) Gorla R, Dentali F, Crippa M, Marazzato J, Di Minno MND, Grandi AM, De Ponti R. Perioperative Safety and Efficacy of Different Anticoagulation Strategies With Direct Oral Anticoagulants in Pulmonary Vein Isolation: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018 Jun;4(6):794–806. doi: 10.1016/j.jacep.2018.04.006. PMID: 29929673.
- 13) He H, Ke BB, Li Y, Han FS, Li X, Zeng YJ. Perioperative management of antithrombotic therapy in patients receiving cardiovascular implantable electronic devices: a network meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017 Oct;50(1):65–83. doi: 10.1007/s10840-017-0280-4. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28842832.
- 14) Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Continuation versus discontinuation of antiplatelet therapy for bleeding and ischaemic events in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 18;7(7):CD012584. doi: 10.1002/14651858.CD012584.pub2. PMID: 30019463; PMCID: PMC6513221.
- 15) Luni FK, Riaz H, Khan AR, Riaz T, Husnain M, Riaz IB, Khan MS, Taleb M, Kanjwal Y, Cooper CJ, Khuder SA. Clinical outcomes associated with per-operative discontinuation of aspirin in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017 Jun 1;89(7):1168–1175. doi: 10.1002/ccd.26807. Epub 2016 Sep 24. PMID: 27663179.
- 16) Sá MPBO, Soares AF, Miranda RGA, Araújo ML, Menezes AM, Silva FPV, Lima RC. Stopping versus continuing acetylsalicylic acid before coronary artery bypass

- surgery: A systematic review and meta-analysis of 14 randomized controlled trials with 4499 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Nov 1;52(5):838–847. doi: 10.1093/ejcts/ezx293. PMID: 28950378.
- 17) Zhang C, Wang G, Liu X, Li Y, Sun J. Safety of continuing aspirin therapy during spinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov;96(46):e8603. doi: 10.1097/MD.00000000000008603. PMID: 29145278; PMCID: PMC5704823.
  - 18) Teerawattananon C, Tantayakom P, Suwanawiboon B, Katchamart W. Risk of perioperative bleeding related to highly selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Feb;46(4):520–528. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.008. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27569276.
  - 19) Ockerman A, Bornstein MM, Leung YY, Li SKY, Politis C, Jacobs R. Incidence of bleeding after minor oral surgery in patients on dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Jan;49(1):90–98. doi: 10.1016/j.ijom.2019.06.002. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31248706.
  - 20) Huang ZY, Huang Q, Zeng HJ, Ma J, Shen B, Zhou ZK, Pei FX. Tranexamic acid may benefit patients undergoing total hip/knee arthroplasty because of haemophilia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 Sep 4;20(1):402. doi: 10.1186/s12891-019-2767-x. PMID: 31481049; PMCID: PMC6724260.
  - 21) Santagostino E, Lalezari S, Reding MT, Ducore J, Ng HJ, Poulsen LH, Michaels LA, Linardi CCG. Safety and efficacy of BAY 94-9027, an extended-half-life factor VIII, during surgery in patients with severe hemophilia A: Results of the PROTECT VIII clinical trial. *Thromb Res.* 2019 Nov;183:13–19. doi: 10.1016/j.thromres.2019.08.023. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31513978.
  - 22) Szczepanik A, Wiszniewski A, Oses-Szczepanik A, Dąbrowski W, Pielaciński K, Misiak A. Surgery in patients with congenital factor VII deficiency: A single center study. *Pol Przegl Chir.* 2018 May 22;90(5):1–5. doi: 10.5604/01.3001.0012.0668. PMID: 30426948.
  - 23) Curtin J, Santagostino E, Karim FA, Li Y, Seifert W, Négrier C. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rIX-FP. *Thromb Res.* 2020 Apr;188:85–89. doi: 10.1016/j.thromres.2020.02.011. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32109773.
  - 24) Escobar MA, Tehranchi R, Karim FA, Caliskan U, Chowdary P, Colberg T, Giangrande P, Giermasz A, Mancuso ME, Serban M, Tsay W, Mahlangu JN. Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. *Haemophilia.* 2017 Jan;23(1):67–76. doi: 10.1111/hae.13041. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27480487.

- 25) Windyga J, Timofeeva M, Stasyshyn O, Mamonov V, Lamas Castellanos JL, Lissitchkov T, Chojnowski K, Chapman M, Pavlova BG, Tangada S. Phase 3 Clinical Trial: Perioperative Use of Nonacog Gamma, a Recombinant Factor IX, in Previously Treated Patients With Moderate/Severe Hemophilia B. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620946839. doi: 10.1177/1076029620946839. PMID: 32816519; PMCID: PMC7444148.
- 26) Escobar MA, Auerswald G, Austin S, Huang JN, Norton M, Millar CM. Experience of a new high-purity factor X concentrate in subjects with hereditary factor X deficiency undergoing surgery. *Haemophilia*. 2016 Sep;22(5):713–20. doi: 10.1111/hae.12954. Epub 2016 May 24. PMID: 27217097.
- 27) Rugeri L, d'Oiron R, Harroche A, Proulle V, Mourey G, De Raucourt E, Desprez D, Baikian NI, Petesch BP, Borel-Derlon A, Combe S, Frotscher B, Hassoun A, Catovic H, Bracquart D, Trossaërt M. Effectiveness and safety of hFVIII/VWF concentrate (Voncento®) in patients with inherited von Willebrand disease requiring surgical procedures: the OPALE multicentre observational study. *Blood Transfus*. 2021 Mar;19(2):152–157. doi: 10.2450/2020.0246-20. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33263522; PMCID: PMC7925218.
- 28) Desprez D, Drillaud N, Flaujac C, Volot F, Pan-Petes B, Beurrier P, Cussac V, Feugeas O, Pailler Y, Callegarin A, Trossaërt M, de Raucourt E. Efficacy and safety of a recombinant Von Willebrand Factor treatment in patients with inherited Von Willebrand Disease requiring surgical procedures. *Haemophilia*. 2021 Mar;27(2):270–276. doi: 10.1111/hae.14242. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33550648.
- 29) Stabler SN, Li SS, Karpov A, Vu EN. Use of fibrinogen concentrate for trauma-related bleeding: A systematic-review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 Dec;89(6):1212–1224. doi: 10.1097/TA.0000000000002920. PMID: 32890340.
- 30) Mengoli C, Franchini M, Marano G, Pupella S, Vaglio S, Marietta M, Liumbruno GM. The use of fibrinogen concentrate for the management of trauma-related bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus*. 2017 Jul;15(4):318–324. doi: 10.2450/2017.0094-17. PMID: 28661856; PMCID: PMC5490726.
- 31) Jensen NH, Stensballe J, Afshari A. Comparing efficacy and safety of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in bleeding patients: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016 Sep;60(8):1033–42. doi: 10.1111/aas.12734. Epub 2016 Apr 24. PMID: 27109179.
- 32) Zaidi A, Kohli R, Daru J, Estcourt L, Khan KS, Thangaratnam S, Green L. Early Use of Fibrinogen Replacement Therapy in Postpartum Hemorrhage – A Systematic Review. *Transfus Med Rev*. 2020 Apr;34(2):101–107. doi: 10.1016/j.tmr.2019.12.002. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32037228.



- 33) Callum J, Farkouh ME, Scales DC, Heddle NM, Crowther M, Rao V, Hucke HP, Carroll J, Grewal D, Brar S, Bussi eres J, Grocott H, Harle C, Pavenski K, Rochon A, Saha T, Shepherd L, Syed S, Tran D, Wong D, Zeller M, Karkouti K; FIBRES Research Group. Effect of Fibrinogen Concentrate vs Cryoprecipitate on Blood Component Transfusion After Cardiac Surgery: The FIBRES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Nov 26;322(20):1966–1976. doi: 10.1001/jama.2019.17312. PMID: 31634905; PMCID: PMC6822637.
- 34) Estcourt LJ, Malouf R, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Birchall J. Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 17;9(9):CD012779. doi: 10.1002/14651858.CD012779.pub2. PMID: 30221749; PMCID: PMC6513131.
- 35) Estcourt LJ, Ingram C, Doree C, Trivella M, Stanworth SJ. Use of platelet transfusions prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for the prevention of complications in people with thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 24;(5):CD011980. doi: 10.1002/14651858.CD011980.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 30;4:CD011980. PMID: 27218879; PMCID: PMC4930142.
- 36) Veelo DP, Vlaar AP, Dongelmans DA, Binnekade JM, Levi M, Paulus F, Berends F, Schultz MJ. Correction of subclinical coagulation disorders before percutaneous dilatational tracheotomy. *Blood Transfus*. 2012 Apr;10(2):213–20. doi: 10.2450/2012.0086-11. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22337277; PMCID: PMC3320783.
- 37) Ning S, Kerbel B, Callum J, Lin Y. Safety of lumbar punctures in patients with thrombocytopenia. *Vox Sang*. 2016 May;110(4):393–400. doi: 10.1111/vox.12381. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26831046.
- 38) Basu PP, Nair TJ, Krishnaswamy N, Shah NJ, Farhat S. Single use of romiplostim thrombopoietin analogue (TPO) in severe thrombocytopenia for outpatient percutaneous liver biopsy in patients with chronic liver disease (CLD) – a randomized double blinded prospective clinical pilot trial. *CENTRAL*. 30 April 2013 | Issue 4.
- 39) Stanca CM, Montazem AH, Lawal A, Zhang JX, Schiano TD. Intranasal desmopressin versus blood transfusion in cirrhotic patients with coagulopathy undergoing dental extraction: a randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Jan;68(1):138–43. doi: 10.1016/j.joms.2009.07.081. PMID: 20006168.
- 40) Almuwallad A, Cole E, Ross J, Perkins Z, Davenport R. The impact of prehospital TXA on mortality among bleeding trauma patients: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021 May 1;90(5):901–907. doi: 10.1097/TA.0000000000003120. PMID: 33605702.

- 41) El-Menyar A, Sathian B, Asim M, Latifi R, Al-Thani H. Efficacy of prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Am J Emerg Med.* 2018 Jun;36(6):1079–1087. doi: 10.1016/j.ajem.2018.03.033. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29573898.
- 42) Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron FX, Roberts I; Antifibrinolytic Trials Collaboration. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet.* 2018 Jan 13;391(10116):125–132. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32455-8. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29126600; PMCID: PMC5773762.
- 43) Chornenki NLJ, Um KJ, Mendoza PA, Samienezhad A, Swarup V, Chai-Adisaksopha C, Siegal DM. Risk of venous and arterial thrombosis in non-surgical patients receiving systemic tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019 Jul;179:81–86. doi: 10.1016/j.thromres.2019.05.003. Epub 2019 May 5. PMID: 31100632.
- 44) Heyns M, Knight P, Steve AK, Yeung JK. A Single Preoperative Dose of Tranexamic Acid Reduces Perioperative Blood Loss: A Meta-analysis. *Ann Surg.* 2021 Jan 1;273(1):75–81. doi: 10.1097/SLA.0000000000003793. PMID: 3224739.
- 45) Yates J, Perelman I, Khair S, Taylor J, Lampron J, Tinmouth A, Sainenberg E. Exclusion criteria and adverse events in perioperative trials of tranexamic acid: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2019 Feb;59(2):806–824. doi: 10.1111/trf.15030. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30516835.
- 46) Houston BL, Uminski K, Mutter T, Rimmer E, Houston DS, Menard CE, Garland A, Ariano R, Tinmouth A, Abou-Setta AM, Rabbani R, Neilson C, Rochweg B, Turgeon AF, Falk J, Breau RH, Fergusson DA, Zarychanski R. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Major Non-Cardiac Surgeries at High Risk for Transfusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev.* 2020 Jan;34(1):51–62. doi: 10.1016/j.tmr.2019.10.001. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31982293.
- 47) Derzon JH, Clarke N, Alford A, Gross I, Shander A, Thurer R. Reducing red blood cell transfusion in orthopedic and cardiac surgeries with Antifibrinolytics: A laboratory medicine best practice systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem.* 2019 Sep;71:1–13. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2019.06.015. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31278895.
- 48) Lee PL, Yang KS, Tsai HW, Hou SK, Kang YN, Chang CC. Tranexamic acid for gastrointestinal bleeding: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Emerg Med.* 2021 Jul;45:269–279. doi: 10.1016/j.ajem.2020.08.062. Epub 2020 Aug 29. PMID: 33041136.

- 49) Twum-Barimah E, Abdelgadir I, Gordon M, Akobeng AK. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of tranexamic acid in upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jun;51(11):1004–1013. doi: 10.1111/apt.15761. Epub 2020 May 3. PMID: 32363690.
- 50) Johansen M, Wikkelsø A, Lunde J, Wetterslev J, Afshari A. Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 7;2015(7):CD010555. doi: 10.1002/14651858.CD010555.pub2. PMID: 26151108; PMCID: PMC6516823.
- 51) Epstein D, Solomon N, Korytny A, Marcusohn E, Freund Y, Avrahami R, Neuberger A, Raz A, Miller A. Association between ionised calcium and severity of postpartum haemorrhage: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth.* 2021 May;126(5):1022–1028. doi: 10.1016/j.bja.2020.11.020. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33341222.
- 52) Korytny A, Klein A, Marcusohn E, Freund Y, Neuberger A, Raz A, Miller A, Epstein D. Hypocalcemia is associated with adverse clinical course in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Intern Emerg Med.* 2021 Oct;16(7):1813–1822. doi: 10.1007/s11739-021-02671-6. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33651325.
- 53) Magnotti LJ, Bradburn EH, Webb DL, Berry SD, Fischer PE, Zarzaur BL, Schroepel TJ, Fabian TC, Croce MA. Admission ionized calcium levels predict the need for multiple transfusions: a prospective study of 591 critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2011 Feb;70(2):391–5; discussion 395-7. doi: 10.1097/TA.0b013e31820b5d98. PMID: 21307739.
- 54) Chang Z, Chu X, Liu Y, Liu D, Feng Z. Use of recombinant activated factor VII for the treatment of perioperative bleeding in noncardiac surgery patients without hemophilia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2021 Apr;62:164–171. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.12.009. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33385773.
- 55) Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;(3):CD005011. doi: 10.1002/14651858.CD005011.pub4. PMID: 22419303.
- 56) Desborough MJ, Oakland K, Brierley C, Bennett S, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Stanworth SJ, Estcourt LJ. Desmopressin use for minimising perioperative blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 10;7(7):CD001884. doi: 10.1002/14651858.CD001884.pub3. PMID: 28691229; PMCID: PMC5546394.
- 57) van den Brink DP, Wirtz MR, Neto AS, Schöchl H, Viersen V, Binnekade J, Juffermans NP. Effectiveness of prothrombin complex concentrate for the treatment of bleeding: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.*

2020 Oct;18(10):2457–2467. doi: 10.1111/jth.14991. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32638483; PMCID: PMC7589201.

- 58) Kashani HH, Lodewyckx C, Kavosh MS, Jeyaraman MM, Neilson C, Okoli G, Rabbani R, Abou-Setta AM, Zarychanski R, Grocott HP. The effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on longer-term outcomes after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Can J Anaesth*. 2020 May;67(5):577–587. English. doi: 10.1007/s12630-020-01592-w. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32124256.
- 59) Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Haykal T, Chintalapati S, Cranford J, Sotzen J, Gwinn M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G, Bhatt DL. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion for cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Feb;47(2):179–185. doi: 10.1007/s11239-018-1784-1. PMID: 30511259.
- 60) Gu WJ, Gu XP, Wu XD, Chen H, Kwong JSW, Zhou LY, Chen S, Ma ZL. Restrictive Versus Liberal Strategy for Red Blood-Cell Transfusion: A Systematic Review and Meta-Analysis in Orthopaedic Patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Apr 18;100(8):686–695. doi: 10.2106/JBJS.17.00375. PMID: 29664857.
- 61) Oduyayo A, Desborough MJ, Trivella M, Stanley AJ, Dorée C, Collins GS, Hopewell S, Brunskill SJ, Kahan BC, Logan RF, Barkun AN, Murphy MF, Jairath V. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;2(5):354–360. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30054-7. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28397699.
- 62) Mao T, Gao F, Han J, Sun W, Guo W, Li Z, Wang W. Restrictive versus liberal transfusion strategies for red blood cell transfusion after hip or knee surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(25):e7326. doi: 10.1097/MD.00000000000007326. PMID: 28640148; PMCID: PMC5484258.
- 63) Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, Trivella M, Doree C, Holst L, Parker M, Gregersen M, Pinheiro de Almeida J, Walsh TS, Stanworth SJ. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Mar 29;352:i1351. doi: 10.1136/bmj.i1351. PMID: 27026510; PMCID: PMC4817242.
- 64) Simon GI, Craswell A, Thom O, Fung YL. Outcomes of restrictive versus liberal transfusion strategies in older adults from nine randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2017 Oct;4(10):e465–e474. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30141-2. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28919087.

- 65) Hamm RF, Perelman S, Wang EY, Levine LD, Srinivas SK. Single-unit vs multiple-unit transfusion in hemodynamically stable postpartum anemia: a pragmatic randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jan;224(1):84.e1-84.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.007. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32652065.
- 66) Berger MD, Gerber B, Arn K, Senn O, Schanz U, Stussi G. Significant reduction of red blood cell transfusion requirements by changing from a double-unit to a single-unit transfusion policy in patients receiving intensive chemotherapy or stem cell transplantation. *Haematologica*. 2012 Jan;97(1):116–22. doi: 10.3324/haematol.2011.047035. Epub 2011 Sep 20. PMID: 21933858; PMCID: PMC3248939.
- 67) Bowman Z, Fei N, Ahn J, Wen S, Cumpston A, Shah N, Craig M, Perrotta PL, Kanate AS. Single versus double-unit transfusion: Safety and efficacy for patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol*. 2019 May;102(5):383–388. doi: 10.1111/ejh.13211. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30664281; PMCID: PMC6542263.
- 68) Covello TPC, Quinn JG, Kumar-Misir A, Watson S, Almohammadi M, Crocker BD, Conrad DM, Tennankore K, Sadek I, Kahwash E, Cheng CK. Assessing the efficacy of a single-unit red blood cell transfusion policy at a multisite transfusion service using a computerized retrospective audit. *International Society of Blood Transfusion*. 2016:11.
- 69) Yang WW, Thakkar RN, Gehrie EA, Chen W, Frank SM. Single-unit transfusions and hemoglobin trigger: relative impact on red cell utilization. *Transfusion*. 2017 May;57(5):1163–1170. doi: 10.1111/trf.14000. Epub 2017 Feb 5. PMID: 28164305.
- 70) Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, Hamdorf J, Gallagher T, Koay A, Geelhoed GC, Farmer SL. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion*. 2017 Jun;57(6):1347–1358. doi: 10.1111/trf.14006. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28150313.
- 71) Holcomb JB, Fox EE, Zhang X, White N, Wade CE, Cotton BA, del Junco DJ, Bulger EM, Cohen MJ, Schreiber MA, Myers JG, Brasel KJ, Phelan HA, Alarcon LH, Muskat P, Rahbar MH; PROMMTT Study Group. Cryoprecipitate use in the PROMMTT study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Jul;75(1 Suppl 1):S31-9. doi: 10.1097/TA.0b013e31828fa3ed. PMID: 23778509; PMCID: PMC3736696.
- 72) Avery P, Morton S, Tucker H, Green L, Weaver A, Davenport R. Whole blood transfusion versus component therapy in adult trauma patients with acute major haemorrhage. *Emerg Med J*. 2020 Jun;37(6):370–378. doi: 10.1136/emered-2019-209040. Epub 2020 May 6. PMID: 32376677.

- 73) Cotton BA, Podbielski J, Camp E, Welch T, del Junco D, Bai Y, Hobbs R, Scroggins J, Hartwell B, Kozar RA, Wade CE, Holcomb JB; Early Whole Blood Investigators. A randomized controlled pilot trial of modified whole blood versus component therapy in severely injured patients requiring large volume transfusions. *Ann Surg.* 2013 Oct;258(4):527–32; discussion 532–3. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a4ffa0. Erratum in: *Ann Surg.* 2014 Jul;260(1):178. PMID: 23979267.
- 74) Jones AR, Frazier SK. Increased mortality in adult patients with trauma transfused with blood components compared with whole blood. *J Trauma Nurs.* 2014 Jan-Feb;21(1):22–9. doi: 10.1097/JTN.0000000000000025. PMID: 24399315; PMCID: PMC4126240.
- 75) Yazer MH, Jackson B, Sperry JL, Alarcon L, Triulzi DJ, Murdock AD. Initial safety and feasibility of cold-stored uncrossmatched whole blood transfusion in civilian trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016 Jul;81(1):21–6. doi: 10.1097/TA.0000000000001100. PMID: 27120323.
- 76) Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Beekley AC, Holcomb JB. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J Trauma.* 2009 Apr;66(4 Suppl):S69-76. doi: 10.1097/TA.0b013e31819d85fb. PMID: 19359973; PMCID: PMC3126655.
- 77) Perkins JG, Cap AP, Spinella PC, Shorr AF, Beekley AC, Grathwohl KW, Rentas FJ, Wade CE, Holcomb JB; 31st Combat Support Hospital Research Group. Comparison of platelet transfusion as fresh whole blood versus apheresis platelets for massively transfused combat trauma patients (CME). *Transfusion.* 2011 Feb;51(2):242–52. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02818.x. Epub 2010 Aug 26. PMID: 20796254.
- 78) Nessen SC, Eastridge BJ, Cronk D, Craig RM, Berséus O, Ellison R, Remick K, Seery J, Shah A, Spinella PC. Fresh whole blood use by forward surgical teams in Afghanistan is associated with improved survival compared to component therapy without platelets. *Transfusion.* 2013 Jan;53 Suppl 1:107S-113S. doi: 10.1111/trf.12044. PMID: 23301962.
- 79) Gallaher JR, Dixon A, Cockcroft A, Grey M, Dewey E, Goodman A, Schreiber M. Large volume transfusion with whole blood is safe compared with component therapy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020 Jul;89(1):238–245. doi: 10.1097/TA.0000000000002687. PMID: 32574485.
- 80) Yazer MH, Freeman A, Harrold IM, Anto V, Neal MD, Triulzi DJ, Sperry JL, Seheult JN. Injured recipients of low-titer group O whole blood have similar clinical outcomes compared to recipients of conventional component therapy: A single-center, retrospective study. *Transfusion.* 2021 Jun;61(6):1710–1720. doi: 10.1111/trf.16390. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33811640.

- 81) Shea SM, Staudt AM, Thomas KA, Schuerer D, Mielke JE, Folkerts D, Lowder E, Martin C, Bochicchio GV, Spinella PC. The use of low-titer group O whole blood is independently associated with improved survival compared to component therapy in adults with severe traumatic hemorrhage. *Transfusion*. 2020 Jun;60 Suppl 3:S2-S9. doi: 10.1111/trf.15696. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32478896.
- 82) Hazelton JP, Cannon JW, Zatorski C, Roman JS, Moore SA, Young AJ, Subramanian M, Guzman JF, Fogt F, Moran A, Gaughan J, Seamon MJ, Porter J. Cold-stored whole blood: A better method of trauma resuscitation? *J Trauma Acute Care Surg*. 2019 Nov;87(5):1035–1041. doi: 10.1097/TA.0000000000002471. PMID: 31389912.
- 83) Mitra B, O'Reilly G, Cameron PA, Zatta A, Gruen RL. Effectiveness of massive transfusion protocols on mortality in trauma: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2013 Dec;83(12):918–23. doi: 10.1111/ans.12417. Epub 2013 Oct 21. PMID: 24147731.
- 84) McQuilten ZK, Crighton G, Brunskill S, Morison JK, Richter TH, Waters N, Murphy MF, Wood EM. Optimal Dose, Timing and Ratio of Blood Products in Massive Transfusion: Results from a Systematic Review. *Transfus Med Rev*. 2018 Jan;32(1):6–15. doi: 10.1016/j.tmr.2017.06.003. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28803752.
- 85) Rahouma M, Kamel M, Jodeh D, Kelley T, Ohmes LB, de Biasi AR, Abouarab AA, Benedetto U, Guy TS, Lau C, Lee PC, Girardi LN, Gaudino M. Does a balanced transfusion ratio of plasma to packed red blood cells improve outcomes in both trauma and surgical patients? A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Am J Surg*. 2018 Aug;216(2):342–350. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.045. Epub 2017 Sep 23. PMID: 28969893.
- 86) Sommer N, Schnüriger B, Candinas D, Haltmeier T. Massive transfusion protocols in non-trauma patients: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019 Mar;86(3):493–504. doi: 10.1097/TA.0000000000002101. PMID: 30376535.

