

# PROTOKOL LIEČBY ZÁVAŽNÉHO PERIOPERAČNÉHO KRVÁCANIA U DETÍ

## Protocol for the treatment of severe perioperative bleeding in children

Katarína LAUKOVA<sup>1</sup>, Lucia BABULICOVÁ<sup>1</sup>, Ladislava WSOLOVÁ<sup>2</sup>, Monika GREŠÍKOVÁ<sup>3</sup>, Rudolf RIEDEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Detská klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny NÚDCH Bratislava, LF SZU, prednosta MUDr. R. Riedel, PhD.

<sup>2</sup>Fakulta verejného zdravotníctva, SZU, Bratislava

<sup>3</sup>Oddelenie laboratórnej medicíny, Pracovisko hematológie a transfuziológie NÚDCH, vedúca lekárka MUDr. M. Grešíková, PhD.

### Abstrakt

**Úvod do problematiky.** Komplexné chirurgické výkony v detskom veku, ktoré trvajú niekoľko hodín, sprevádzajú masívne krvné straty a rozvoj získanej koagulopatie. Tradičný manažment perioperačného krvácania pozostával z transfúzií krvných derivátov metódou pomeru. Cieľom našej práce bolo porovnať množstvo podaných transfúzií pri tradičnej liečbe masívneho krvácania v minulosti a pri cielenej protokolizovanej liečbe, ktorá sa opiera o výsledky perioperačného vyšetrenia hemostázy viskoelastickými testami.

**Súbor a metodika.** Do retrospektívnej analýzy sme zaradili pacientov (n = 45), ktorí podstupujú elektívny krvácajúci výkon v NÚDCH: korekciu skoliózy (n = 26) alebo remodeláciu kraniosynostózy (n = 19). Porovnávali sme dva algoritmy monitorovania a úpravy hemostázy pri masívnom krvácaní. V historickej skupine (n = 26) bola transfúzna liečba založená na konvenčnom klinickom a štandardnom laboratórnom hodnotení zrážanlivosti krvi v operačnom poli anestéziológom a operatárom. Druhá skupina pacientov bola vedená podľa protokolu, ktorý vychádza z dynamického vyšetrenia hemostázy analyzátorom ROTEM (n = 19). Funkčné hodnotenie koagulačného profilu sme uskutočnili použitím testov EXTEM a FIBTEM. Porovnávali sme rozsah perioperačného krvácania a množstvo podaných krvných derivátov.

**Výsledky.** Porovnaním dvoch odlišných postupov hodnotenia koagulácie sme zaznamenali zníženie perioperačného podania transfúzií erytrocytov a úplné vynechanie podania čerstvo zmrazenej plazmy pri oboch sledovaných chirurgických výkonoch. Straty krvi pri korekcii skoliózy boli v skupine ROTEM nižšie ako v historickej skupine, rozdiel však nebol štatisticky významný (p = 0,87). Naproti tomu sme pri plastike kraniosynostózy zaznamenali štatisticky významný pokles krvných strát u detí v skupine ROTEM v porovnaní s historickou skupinou (p = 0,001). Hodnoty perioperačne podaného objemu ERY (ml) a ČMP (ml) pri korekcii skoliózy boli štatisticky významne v skupine ROTEM **nižšie** ako v historickej skupine, rovnako pri operácii skoliózy (p = 0,036, resp. p < 0,001), ako aj pri plastike kraniosynostózy (p = 0,002, resp. p = 0,007).

**Záver.** Použitie transfúzneho protokolu, ktorý vychádza z monitorovania hemostázy testami rotačnej tromboelastometrie (ROTEM) viedlo k významnému zníženiu podaných transfúzií pri krvácajúcich operáciách u detí v porovnaní s konvenčným postupom liečby (tab. 2, obr. 7, lit. 26). Text v PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk).

### Abstract

**Introduction.** Complex paediatric surgeries, which can last several hours, are often accompanied by significant perioperative blood loss resulting in development of acquired coagulopathy. Traditionally, management of perioperative bleeding has involved a ratio-driven transfusion. The aim of our work was to compare the number of transfusions administered in traditional treatments for massive bleeding in the past with those in a targeted, protocolized treatment based on the results of perioperative hemostasis examinations using viscoelastic tests.

**Methods.** A retrospective analysis was performed on 45 children who underwent elective surgeries for posterior scoliosis (n=26) and craniosynostosis repair (n=19) at the National Institute of Children's Diseases in Bratislava. We compared two algorithms for monitoring and adjusting hemostasis during significant bleeding. The historical cohort was evaluated (n=26), in which patients were treated using a conventional clinical and laboratory approach to transfusion, based on a subjective assessment of the clot quality in the surgical field by the attending surgeon and anesthesiologist. The second group of patients (n=19) followed a protocol based on a dynamic examination of hemostasis with a ROTEM analyzer. Functional assessments of the coagulation profile were performed using EXTEM and FIBTEM assays. We then compared the extent of perioperative bleeding and the quantity of blood derivatives administered.

**Results.** By comparing two different coagulation evaluation procedures, we observed a reduction in perioperative administration of erythrocyte transfusions and a complete omission of the administration of fresh frozen plasma (FFP) in both monitored surgical procedures.

Perioperative blood loss was lower in the ROTEM group compared to the conventional group; however, the difference was not statistically significant in scoliosis surgery (p = 0.87). In craniosynostosis surgery, we noted a significant reduction in perioperative blood loss (p= 0.001). The values of perioperatively administered volume of RBC (red blood cells) (ml) and FFP (fresh frozen plasma) (ml) during scoliosis correction were statistically significantly lower in the ROTEM group to the historical group both during scoliosis (p=0.036 and p<0.001) and craniosynostosis surgeries (p = 0.002 or p = 0.007).

**Conclusions.** Our analysis supports the efficacy of the ROTEM-assisted transfusion strategy in complex spine and

**KLÚČOVÉ SLOVÁ:** perioperačné krvácanie, detská chirurgia, rotačná tromboelastometria, traumou indukovaná koagulopatia, život ohrožujúce krvácanie, transfúzia.

Lek Obz 2024, 73 (10): 363-371

craniofacial surgeries by reporting significantly lower intraoperative transfusion requirements in the ROTEM group compared to the conventional group (Tab. 2, Fig. 7, Ref. 26). Text in PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk).

**KEY WORDS:** perioperative bleeding, major paediatric surgery, rotational thromboelastometry, trauma-induced coagulopathy, massive transfusion.

Lek Obz 2024, 73 (10): 363-371

## Úvod

Rozsiahla chirurgická expozícia tkanív pri veľkých operačných výkonoch v detskej chirurgii vedie k očakávaným značným stratám krvi a k rozvoju získanej koagulopatie.

Masívne krvácanie je definované ako strata krvi, ktorá presahuje jeden cirkulujúci objem krvi v priebehu 24 h, strata 50 % cirkulujúceho objemu krvi za 3 h, alebo rýchlosť podania transfúzií v objeme 10 % cirkulujúceho objemu krvi každých 10 minút (1). Malý cirkulujúci objem krvi u detí je predispozíciou pre ešte vyššie riziko komplikácií. Hypovolémia spôsobená krvácaním je najčastejšie identifikovanou príčinou zastavenia obehu v súvislosti s celkovou anestéziou u detí a opisuje sa až v 12 % (11).

Patofyziológia porúch koagulácie pri rozsiahlom krvácaní je multifaktorovej povahy, podieľa sa na nej hemodilúcia a konzumpcia koagulačných faktorov, aktivácia fibrinolýzy, zápalovej odpovede a hypotermia. Alterovaná je generácia trombínu, pevnosť aj stabilita krvného koagula (5,6).

Tradičný manažment liečby pozostával z transfúzií erytrocytov a čerstvo zmrazenej plazmy, ktorý však prinášal aj nezanedbateľné riziká. Nežiaduce účinky, ktoré ohrozujú pacienta po podaní alogénneho derivátu krvi, sú dobre zdokumentované a rovnako ako rozsiahle straty krvi sa spájajú so zvýšenou morbiditou a mortalitou u detí (9, 10). Okrem známych potransfúzných komplikácií – akútne potransfúzne poškodenie pľúc (TRALI), objemové preťaženie (TACO), prenos vírusových a bakteriálnych infekcií, imunomodulácia príjemcu, je nezanedbateľná aj aloimunizácia dievčat v reprodukčnom veku (7). Deti majú obzvlášť vysoké riziko komplikácií po podaní derivátov krvi (4, 7 – 10). Potvrdilo sa, že transfúzie v dávke 40 ml/kg/24 h zvyšujú riziko rozvoja SIRS, multiorgánovej dysfunkcie, infekcií a skorej mortality (4).

Starostlivosť o krvácajúce dieťa patrí medzi náročné klinické situácie. Okrem udržania dostatočnej volémie, tkanivovej perfúzie a oxygenácie je nevyhnutné zachovať účinnú hemostázu, pričom táto úloha je oproti rutinnej substitúcii erytrocytov náročnejšia. Účinná liečba krvácania vyžaduje spoľahlivé laboratórne hodnotenie individuálnej hemostatickej rezervy dieťaťa, ktorá včas odráža špecifické poruchy hemostázy. V tomto kontexte by malo monitorovanie hemostázy pomôcť špecifikovať klinickú diagnózu koagulopatie a na jej základe individualizovať liečbu (12).

Bežne používané štandardné hemokoagulačné testy (PT/INR protrombínový čas, aPTT – aktivovaný parciál-

ny tromboplastínový čas, hladina plazmatického fibrinogénu) sú v perioperačných podmienkach nevhodné na monitorovanie porúch hemostázy. Odrážajú iba iniciálnu fázu procesu zrážania, neposkytujú informácie o funkcii trombocytov, účinku hypotermie, nedetegujú hyperfibrinolýzu a čas do obržania výsledkov je neúmerný dlhý (45 – 60 min) na cieľnú terapeutickú úpravu hemostázy. Okrem časovej náročnosti nedostatočne predpovedajú hemoragické riziko a neidentifikujú rýchlo sa meniace abnormality hemostázy. Ich použitie na monitorovanie koagulopatie a cieľnú liečbu krvácajúcich porúch je limitované a môže viesť k preceňovaniu potreby koagulačnej terapie (12, 13).

Schopnosť monitorovať a rozumieť dynamickým zmenám koagulačného profilu pri krvácaní rozšírili v súčasnosti už bežne dostupné viskoelastické testy. Na rozdiel od štandardných plazmatických hemokoagulačných testov sú vyšetrované z celej krvi za prítomnosti bunkových elementov. Odrážajú kinetiku všetkých štádií tvorby trombu, ponúkajú dynamický obraz hemostatického stavu v súlade s bunkovým modelom hemostázy a umožňujú diferenciálnu diagnostiku (detekciu aj kvantifikáciu) hlavných patomechanizmov, ktoré podmieňujú poruchu koagulácie. Prvé výsledky sú dostupné v priebehu 5 – 10 minút od začiatku testu a tvorba trombu môže byť sledovaná na bedside monitore. Rotačná tromboelastometria (ROTEM) ponúka alternatívny prístup hodnotenia perioperačných koagulačných porúch, umožňuje orientáciu v komplexnej, rýchlo sa meniacej hemostatickej rovnováhe už počas perioperačného krvácania a včasnú cieľnú liečbu (17).

Vychádzajúc z publikovaných údajov, pediatrických protokolov a Európskych odporúčaní perioperačného manažmentu krvácania sme na Detskej klinike anestéziológie a intenzívnej medicíny LF SZU a NÚDCH Bratislava v roku 2017 vypracovali transfúzny protokol. Jednotlivé liečebné intervencie pozostávajú z použitia antifibrinolytickej liečby a koncentrátov koagulačných faktorov a vychádzajú z perioperačného monitorovania koagulačného profilu testami rotačnej tromboelastometrie (ROTEM) (obr. 1).

Cieľom práce je retrospektívnou analýzou údajov zhodnotiť prínos a bezpečnosť novej stratégie manažmentu masívneho perioperačného krvácania.

## Pacienti a metódy

V nemocničnom informačnom systéme MEDEA, anestetických záznamoch a chorobopisoch sme retrospektívne zozbierali údaje pacientov, ktorí podstúpili ko-

rekciu skoliózy (v rokoch 2013 – 2017) a plastiku kraniostenózy (v rokoch 2012 – 2018).

Tieto operácie patria medzi najinvasívnejšie chirurgické výkony v detskom veku a sú pri nich očakávané veľké krvné straty. Do súboru pacientov s diagnózou skoliózy sme zaradili idiopatické aj neuromyopatické skoliózy, ktorých operačná korekcia sa vykonáva prevažne v adolescentnom veku. Naproti tomu neurochirurgickú remodeláciu kraniostenózy podstupujú dojčatá medzi 4. a 12. mesiacom veku. Do sledovania sme zaradili všetky deti s izolovanou aj syndrómovou kraniostenózou. Vekové rozdiely v sledovaných skupinách pacientov podmieňujú odlišnosti v anatómii, fyziológii, farmakológii aj v procesoch hemostázy, na ktoré treba prihliadať pri manažmente krvácania.

### Metodika

Sledované deti, ktoré podstúpili operáciu skoliózy (posteriórna spinálna fúzia) alebo plastiku kraniosynostózy, sme rozdelili do dvoch skupín s rozdielnym prístupom k manažmentu perioperačného krvácania. V roku 2016 sme začali využívať prístroj rotačnej tromboelastometrie, ešte bez presne stanovených kritérií a postupov hemostatickej a transfúznej liečby. Od roku 2017 sme začali používať transfúzny protokol. Cieľom našej práce bolo zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť nového postupu. Spracovali sme údaje od pacientov za prvé mesiace od uvedenia protokolu do praxe, na základe ich počtu, hmotnosti a typu chirurgického výkonu sme párovali počet detí z historickej skupiny.

**Historická skupina** zahŕňala deti, u ktorých sa liečba opierala o klinické a konvenčné laboratórne hodnotenie kvality zrážanlivosti krvi v operačnom poli anesteziológom a operátorom. Krvné straty sa hradili kryštaloidmi, koloidmi, transfúziou erytrocytov a čerstvo zmrazenej plazmy metodikou pomeru podľa uváženia anesteziológa.

**ROTEM skupina** bola liečená podľa transfúzneho protokolu. V úvode do anestézie sme podali antifibrinolytikum (kyselina tranexámová) v profylaktickej dávke, následná hemoterapia bola indikovaná na základe hodnotenia hemostázy ROTEM testami. Na funkčné hodnotenie koagulačného profilu sme použili prevažne testy EXTEM a FIBTEM. Všetky ďalšie intervencie boli selektívne, substituovali sme len tie koagulačné faktory, ktoré sa spotrebovali v procese aktivácie koagulácie.

Pri oboch sledovaných operáciách sme hodnotili rozsah perioperačného krvácania a podaných transfúzií pred zavedením a po zavedení transfúzneho protokolu do klinickej praxe.

### Anestézia a perioperačný manažment krvácania

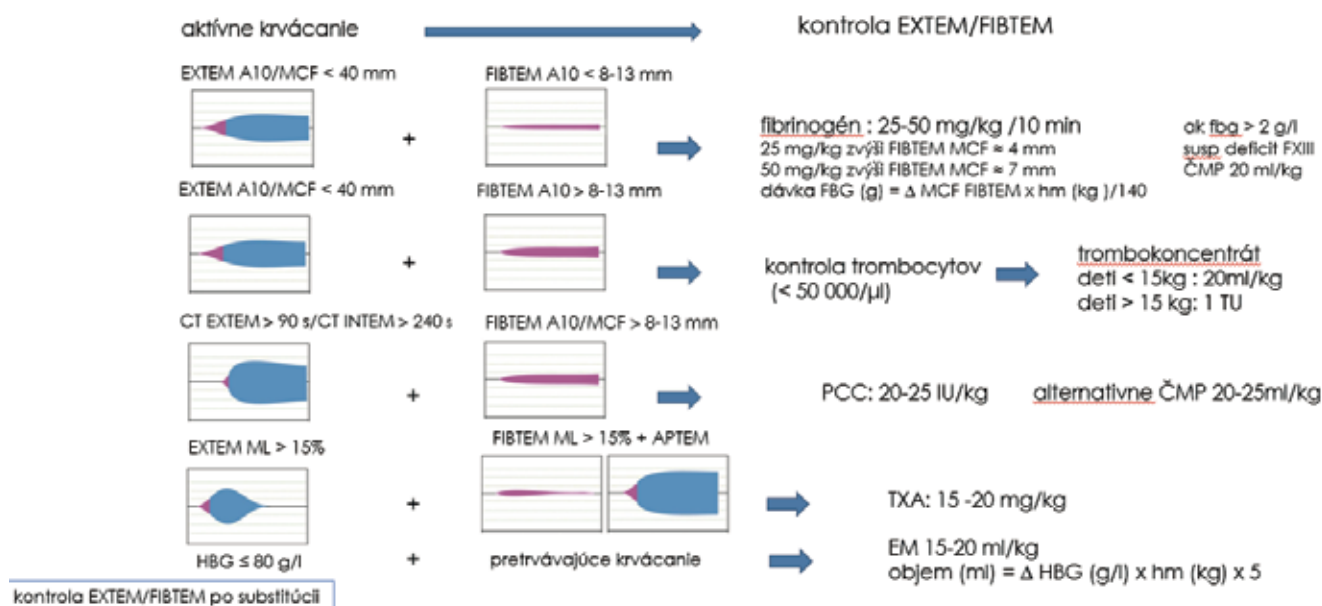
Celková anestézia sa viedla u všetkých pacientov štandardným spôsobom ako potenciovaná anestézia. V prípade, že súčasťou chirurgického výkonu bolo aj perioperačné neuromonitorovanie, bola anestézia vedená ako totálna intravenózna anestézia (TIVA). V úvode do celkovej anestézie sme zabezpečili adekvátny venóznym vstup pre podávanie intravenózných tekutín, krvných derivátov a na pravidelné odbery vzoriek krvi. Správne zvolený funkčný cievy prístup je dôležitou súčasťou celkového terapeutického manažmentu dieťaťa (26).

**Obrázok 1. Protokol pre liečbu perioperačného krvácania** (voľne podľa protokolu prof. Haasa, University Children's Hospital Zurich).  
**Figure 1. Perioperative bleeding protocol** (with permission of prof. Haas University Children's Hospital Zurich).

### transfúzny algoritmus

začiatok operácie

**optimalizácia podmienok:** (normotermia, normokalcémia, pH)  
**antifibrinolytická profylaxia:** TXA 15 mg/kg + kont inf 1-3 mg/kg/h  
**vstupné hemokoagulačné parametre:** (PT, aPTT, Fbg, EXTEM, FIBTEM)



Všetky operácie kraniosynostóz v historickej a ROTEM skupine vykonával jeden neurochirurg a jeho asistenti. Korekciu skolióz v jednotlivých skupinách vykonávali dva rôzne tímy ortopédov. Celkovú anestéziu viedli rôzni skúsení anesteziológovia. Rutinný tekutinový manažment pozostával z podania dennej potreby tekutín a kompenzácie predoperačného lačnenia roztokmi kryštaloïdov, u dojčiat aj glukózy. Krvné straty sa v úvode hradili kryštaloïdmi (1/1FR, Ringerlaktát, Plasmalyte) a koloidmi (5% albumín, HES) v závislosti od uváženia anesteziológa.

### Podávanie krvných transfúzií

Transfúzny prah pre erytrocyty v historickej skupine nebol striktno stanovený, podanie transfúzie erytrocytov záviselo od východiskových hodnôt hemoglobínu a hodnotenia objemu strát krvi anesteziológom. V období historickej skupiny sa používal prevažne liberálny transfúzny prah pre červenú krvnú zložku ( $Hb \leq 100$  g/l). V ROTEM skupine bola substitúcia erytrocytov indikovaná pri pretrvávajúcom krvácaní a poklese hemoglobínu  $< 80$  g/l. Čerstvo zmrazená plazma (ČZP) bola v historickej skupine podávaná v pomere 1 : 2 k podaným transfúziám erytrocytov. Koncentrát fibrinogénu alebo protrombínového komplexu bol dostupný aj v historickej skupine, jeho podanie bolo zriedkavé, presná indikačná hranica pre hodnoty fibrinogénu a predĺženie štandardných koagulačných testov nebola stanovená. Prah pre podanie trombocytov v historickej skupine bol  $< 50\ 000/\mu l$ .

V ROTEM skupine bola hemostatická substitúcia presne definovaná na základe monitorovania koagulačného profilu dieťaťa počas krvácania. Transfúzny protokol (obr. 1), ktorý sme začali používať v roku 2017, štandardizoval postup liečby perioperačného krvácania. V úvode do celkovej anestézie sme podali profylaktickú dávku kyseliny tranexamovej (Exacyl) v boluse a následne v kontinuálnej infúzii až do zašitia operačnej rany. Transfúzia erytrocytov bola indikovaná pri poklese hemoglobínu  $< 80$  g/l, v dávke 15 – 20 ml/kg. Koagulačný profil pacienta sme monitorovali vyšetrením ROTEM testov v úvode operácie pred incíziou, po hodine a následne v závislosti od krvných strát. Vzorka krvi sa odobrala a vyšetřila ihneď na operačnej sále. Na hodnotenie pevnosti koagula sme použili testy INTEM a EXTEM, na analýzu polymerizácie fibrínu test FIBTEM. Pri poklese parametra A10 FIBTEM  $< 8$  mm u adolescentov a  $< 13$  mm u detí do veku 12 mesiacov sme indikovali podanie koncentráta fibrinogénu v dávke 50 mg/kg. Predĺžený CT EXTEM  $> 90$  s, ktorý sa neupravoval napriek dostatočnej substitúcii fibrinogénu, indikoval podanie koncentráta protrombínového komplexu. Pri pretrvávajúcom krvácaní, dostatočnej substitúcii fibrinogénu a normálnej hodnote trombocytov – predĺžený CT INTEM  $> 240$  s a CT EXTEM  $> 90$  s indikoval podanie ČMP v dávke 20 ml/kg. Podanie transfúzie trombocytov bolo indikované pri poklese trombocytov  $< 50\ 000/\mu l$ , A10 EXTEM  $< 40$  mm, v dávke 20 ml/kg u dieťaťa pod 15 kg hmotnosti, u starších detí 1 TU.

Po operácii sme deti hospitalizovali na DKAIM za účelom monitorovania a intenzívnej starostlivosti.

### Štatistika

Získané údaje boli spracované štatistickým softvérom IBM SPSS 19. Na porovnanie dvoch výberov v hodnotách spojitej náhodnej premennej sme použili dvojvýberový t-test, resp. neparametrický dvojvýberový Mannov – Whitneyov test, v závislosti od toho, či sme nezamietli, alebo zamietli hypotézu o normálnom rozdelení porovnáwanej náhodnej premennej. Všetky testy sme robili na hladine významnosti  $\alpha = 0,05$ .

### Výsledky

#### Korekcia skoliózy

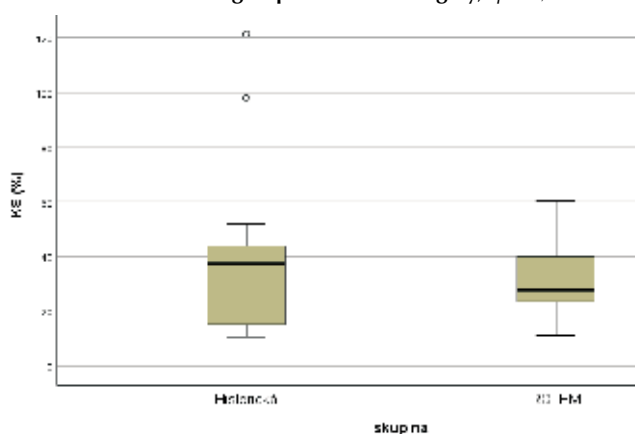
Retrospektívne sme hodnotili skupinu 26 pacientov ASA 1,2, prevažne dievčat vo veku 13 – 18 rokov, ktorí podstúpili elektívnu posteriornú spinálnu fúziu. 13 z nich patrilo do historickej skupiny (2013 – 2014), rovnaký počet pacientov ( $n = 13$ ) bol zaradený do ROTEM skupiny (2017). Charakteristiky súboru zobrazuje tabuľka 1. V populácii pacientov neboli signifikantné rozdiely vo veku, hmotnosti, výške, všetci mali normálne predoperačné hodnoty plazmatických hemokoagulačných parametrov (PT, aPTT a fibrinogénu).

Straty krvi pri korekcii skoliózy boli v skupine ROTEM nižšie ako v historickej skupine, rozdiel však nebol štatisticky významný  $p = 0,87$  (obr. 2). Medián objemu strát krvi v skupine ROTEM bol 900 ml (32 % odhadovaného cirkulujúceho objemu krvi), v historickej skupine 1100 ml (30 % odhadovaného cirkulujúceho objemu krvi).

**Obrázok 2. Porovnanie strát krvi zobrazené ako percentuálny pomer k odhadovanému objemu cirkulujúcej krvi v ROTEM a historickej skupine pri korekcii skoliózy.**

KS (%) – krvné straty; ( $p = 0,87$ ).

**Figure 2. Blood loss (percent of EBV; estimated blood volume) in ROTEM vs conventional group in scoliosis surgery; ( $p = 0,87$ ).**



Signifikantný rozdiel sme zaznamenali pri porovnaní podania krvných derivátov. Tekutinový a transfúzny manažment je zobrazený v tabuľke 2. V historickej skupine 13/13 (100 %) pacientov dostalo počas výkonu transfúziu erytrocytov. V ROTEM skupine sme podali transfúziu erytrocytov u 7/13 (54 %) pacientov. Cieleny hemosta-

**Tabuľka 1. Charakteristiky súborov pacientov s kraniosynostózou a skoliózou a krvné straty počas operácie pred zavedením a po zavedení transfúzneho protokolu.** Hodnoty vyjadrené ako medián (rozsah), resp. počet.

**Table 1. Patient characteristics and description of the perioperative blood loss before and after implementation of a new transfusion strategy.** Data are expressed as median (range = min - max) or number as appropriate.

Základné charakteristiky	Kraniosynostóza		Skolióza	
	historická skupina (n = 13)	ROTEM skupina (n = 6)	historická skupina (n=13)	ROTEM skupina (n=13)
vek (mesiace, roky)	9 (6-24)	6 (5-7)	14 (10-15)	13 (12-16)
hmotnosť (kg)	9 (6-13)	7,5 (6-10)	49 (37-63)	47 (39-65)
pohlavie (M/F)	8/5	2/4	1/12	3/10
východiskový Hbg (g/l)	120,5 (106-140)	123,5 (112-126)	136 (107-150)	138 (121-152)
vypočítaný cirkulujúci objem krvi (ml)	720 (480-910)	600 (480-800)	3185 (2405-4725)	3250 (2405-4225)
krvné straty (ml)	250 (100-700)	85 (30-225)	1100 (500-3000)	900 (300-2000)
percento krvnej straty z cirkulujúceho objemu (%)	37 (13-97)	16,6 (5-28)	37 (11 - 121)	28 (11-60)

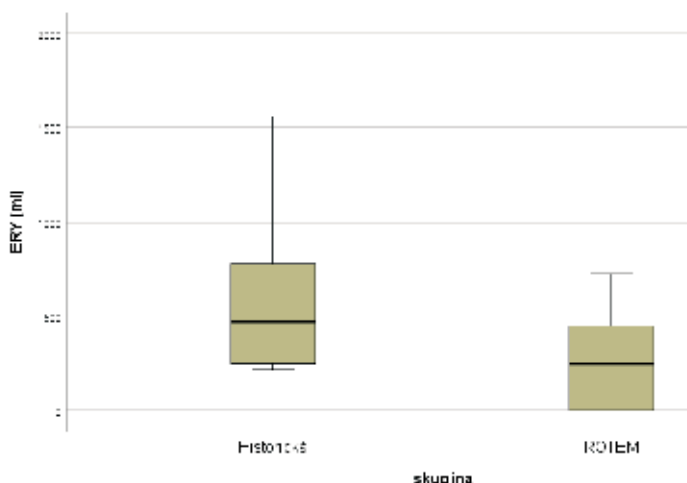
tický manažment v ROTEM skupine viedol k výraznému zníženiu potreby podania transfúzií alogénnych krvných derivátov v porovnaní s historickou skupinou. Šiesti pacienti nepotrebovali žiadnu transfúziu erytrocytov, traja pacienti dostali len 1 TU, dvaja pacienti 2 TU a dvaja 3 TU. Najväčšie množstvo erytrocytov na 1 pacienta v skupine ROTEM boli 3 TU. Naproti tomu v historickej skupine potrebovali transfúziu erytrocytov všetci pacienti, pričom najviac na 1 pacienta bolo podaných 7 TU erytrocytov. Zaznamenali sme významný rozdiel, transfúzie erytrocytov v ROTEM skupine boli zredukované na 42 % z množstva podaného v historickej skupine.

**Žiadny (0 %) pacient** v skupine ROTEM nedostal počas operácie čerstvo zmrazenú plazmu a nevyžadoval podanie transfúzie trombocytov v perioperačnom období.

Hodnoty perioperačne podaného objemu ERY (ml), resp. ČMP (ml) boli štatisticky významne **nižšie** v skupine ROTEM ako v historickej skupine ( $p = 0,036$ , resp.  $p < 0,001$ ) (obr. 3, 4).

**Obrázok 3. Porovnanie množstva perioperačne podaných transfúzií erytrocytov (ml) v historickej a ROTEM skupine pri korekcii skoliózy; údaje uvedené v ml na pacienta \*** Signifikantný rozdiel ( $p = 0,036$ ).

**Figure 3. Intraoperative transfusion requirements of RBC for scoliosis surgery in ROTEM vs conventional group.** RBC, red blood cell concentrate; data are given in milliliters per patient. \*Significant difference in ROTEM group compared to conventional group ( $p = 0.036$ ).

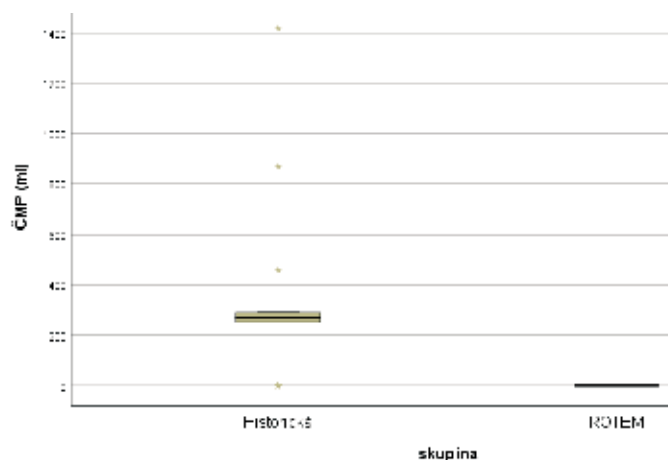


Zavedenie transfúzneho protokolu viedlo **k možnosti úplne sa vyhnúť perioperačnému podaniu čerstvo zmrazenej plazmy**. Koncentrát fibrinogénu bol počas operácie častejšie podaný v ROTEM skupine (12/13 pacientov) oproti historickej skupine (2/13 pacientov).

V historickej skupine bol priemer podaných transfúzií všetkých krvných derivátov (ERY+ČMP) 936,2 ml na pacienta. Oproti tomu, v skupine ROTEM to bolo len 244,6 ml na pacienta. Môžeme konštatovať, že množstvo všetkých podaných transfúzií alogénnych krvných derivátov (ERY+ČMP) v ROTEM skupine bolo zredukované na **26,1 %** z množstva podaného v historickej skupine.

**Obrázok 4. Porovnanie množstva perioperačne podaných transfúzií ČMP (ml) v historickej a ROTEM skupine pri korekcii skoliózy; údaje uvedené v ml na pacienta** ( $p < 0,001$ ).

**Figure 4. Intraoperative transfusion requirements of FFP for scoliosis surgery in ROTEM vs conventional group.** FFP, fresh frozen plasma; All data are given in milliliters per patient. \*Significant difference in ROTEM group compared to conventional group ( $p < 0.001$ ).



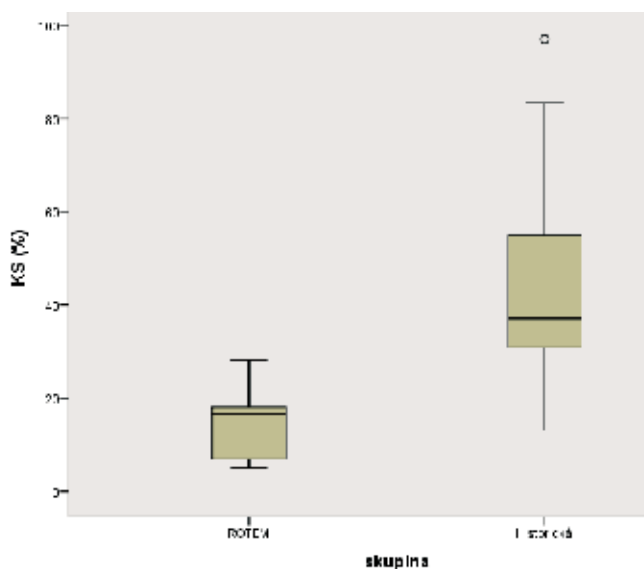
### Remodelácia kraniosynostózy

Charakteristika súboru pacientov je zobrazená v tabuľke 1. Deti v tejto vekovej skupine majú malý cirkulujúci objem krvi (medián v skupine ROTEM bol 600 ml,

v historickej skupine 720 ml) a nezrelý hemostatický systém. Medián objemu strát krvi v skupine ROTEM bol 85 ml (17 % odhadovaného cirkulujúceho objemu krvi), v historickej skupine 250 ml (37 % odhadovaného cirkulujúceho objemu krvi). Straty krvi boli **štatisticky významne nižšie** u detí v skupine ROTEM, hodnoty premenných KS (%)  $p = 0,001$  (obr. 5).

**Obrázok 5. Porovnanie strát krvi zobrazené ako percentuálny pomer k odhadovanému objemu cirkulujúcej krvi v ROTEM a historickej skupine pri remodelácii kraniostenózy (KS (%) – krvné straty; ( $p = 0,001$ ).**

**Figure 5. Blood loss (percent of EBV; estimated blood volume) in ROTEM vs conventional group in craniostenosis surgery; ( $p = 0,001$ ).**



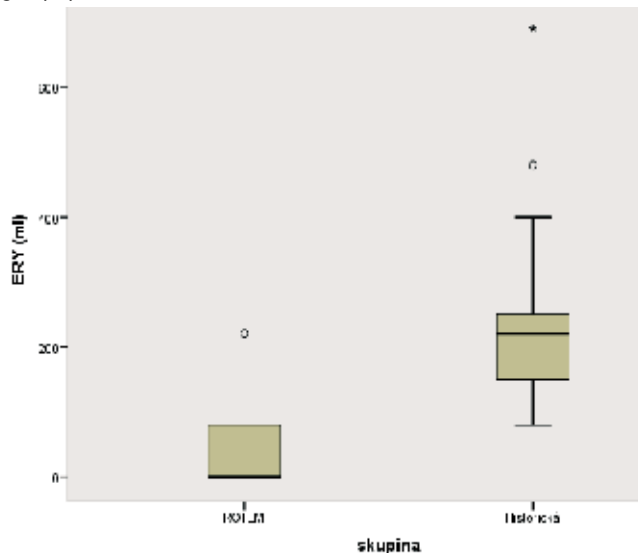
Tekutinový a transfúzny manažment je zobrazený v tabuľke 2. Zavedením transfúzneho protokolu sme zaznamenali výrazné **zniženie** potreby perioperačného podania **transfúzie erytrocytov**. Transfúzie erytrocytov v ROTEM skupine boli zredukované na 19 % z množstva podaného v historickej skupine. V skupine ROTEM boli štatisticky významne nižšie hodnoty premenných (ERY(ml)  $p = 0,002$  (obr. 6). Rovnako bolo možné sa **úplne vyhnúť** perioperačnému podaniu ČMP v skupine ROTEM pri zachovanej hemostatickej kompetencii pacientov (obr. 7).

Zo sledovaných pacientov nikto nevyžadoval podanie transfúzie trombocytov v perioperačnom období. Monitorovanie dynamického koagulačného profilu počas operácie viedlo k častejšiemu podaniu koncentráta fibrinogénu v ROTEM skupine (3 zo 6 pacientov) oproti historickej skupine (0 pacientov).

V historickej skupine bol priemer podaných transfúzií všetkých krvných derivátov (ERY+ČMP) 391,9 ml na pacienta. Oproti tomu, v skupine ROTEM to bolo len 50 ml na pacienta. Môžeme konštatovať, že transfúzie alogénnych krvných derivátov (ERY+ČMP) v ROTEM skupine boli zredukované na 12,8 % z množstva podaného v historickej skupine.

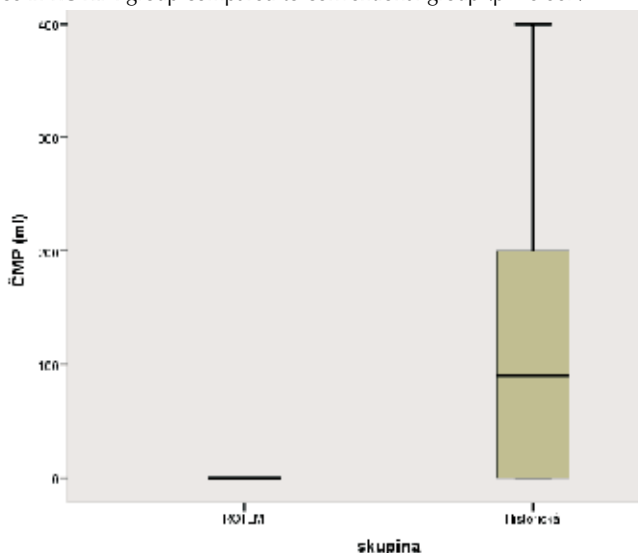
**Obrázok 6. Porovnanie množstva perioperačne podaných transfúzií erytrocytov (ml) v historickej a ROTEM skupine pri plastike kraniostenózy; údaje uvedené v ml na pacienta ( $p = 0,002$ ).**

**Figure 6. Intraoperative transfusion requirements of RBC for craniostenosis surgery in ROTEM vs conventional group. RBC, red blood cell concentrate; All data are given in milliliters per patient. \*Significant difference in ROTEM group compared to conventional group ( $p = 0.002$ ).**



**Obrázok 7. Porovnanie množstva perioperačne podaných transfúzií ČMP (ml) v historickej a ROTEM skupine pri plastike kraniostenózy; údaje uvedené v ml na pacienta ( $p < 0,007$ ).**

**Figure 7. Intraoperative transfusion requirements of FFP for craniostenosis surgery in ROTEM vs conventional group. FFP, fresh frozen plasma. All data are given in milliliters per patient. \*Significant difference in ROTEM group compared to conventional group ( $p < 0.007$ ).**



## Diskusia

Výsledky retrospektívnej analýzy potvrdzujú, že zavedenie ROTEM asistovanej stratégie manažmentu hemostázy a následná cieleňá liečba použitím transfúzneho protokolu umožnili štatisticky významné zníženie potreby perioperačného podania transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich plastiku kraniostenózy a korekciu skoliózy v porovnaní s historickou liečbou.

**Tabuľka 2. Tekutinový a transfúzny manažment.** Hodnoty podaných kryštaloïdov a koloidov sú vyjadrené ako medián (rozsah), množstvo podaných transfúzií ako absolútny počet (%), medián a priemer.

**Table 2. Data on fluid and transfusion management.** Data are expressed as median (range min – max), absolute number (%) or average as appropriate.

Tekutinový a transfúzny manažment	Kraniosynostóza		Skolióza	
	historická skupina (n=13)	ROTEM skupina (n=6)	historická skupina (n=13)	ROTEM skupina (n=13)
peroperačne podané kryštaloïdy (ml)	490 (450–900)	280 (200–370)	2900 (793–5000)	2800 (1020–5670)
peroperačne podané koloidy (ml)	110 (0–715)	50 (0–70)	250 (0–1800)	600 (0–1200)
peroperačne podané transfúzie ERY	13 (100%)	2 (33%)	13 (100%)	7 (54%)
peroperačne podané transfúzie ERY (ml)	220 (80–690)	0 (0–220)	470 (214–1560)	246 (0–725)
priemer množstva podaných transfúzií ERY na pacienta (ml/pacienta)	261,9	50	578,8	244,6
peroperačne podané transfúzie ČMP	8 (62%)	0	10 (77%)	0
peroperačne podané transfúzie ČMP (ml)	90 (0–400)	0	270 (0–1420)	0
priemer množstva podaných transfúzií ČMP na pacienta (ml/pacienta)	130	0	357,4	0
peroperačne podané transfúzie TR	0	0	0	0
peroperačne podaný koncentrát fibrinogén	0	3 (50%)	2 (15%)	12 (92%)
peroperačne podaný koncentrát protrombínového komplexu (PCC)	0	0	2 (15%)	2 (15%)
pooperačne podané transfúzie ERY2	6 (46%)	4 (67%)	11 (85%)	5 (38%)
pooperačne podané transfúzie ČMP	0	0	4 (30%)	0

Žiadny pacient v skupine ROTEM pri oboch sledovaných diagnózach nevyžadoval podanie transfúzie čerstvo zmrazenej plazmy ani trombocytov. Monitorovanie koagulácie ROTEM testami viedlo k častejšiemu peroperačnému podaniu koncentráta fibrinogénu pri rýchlej identifikácii poruchy polymerizácie fibrínu. Okrem cieľnej liečby koagulopatie prispelo k redukcii podania transfúzií erytrocytov aj použitie reštrikčného prahu pre erytrocyty (Hb  $\leq$  80 g/l), ktoré je v súlade s aktuálnymi odporúčaniami (14, 15) aj u detí vo veku menej ako 1 rok, čo potvrdili aj naše skúsenosti. V historickej skupine bolo podanie erytrocytov počas krvácania liberálne (Hb  $\leq$  100 g/l), často podľa individuálneho empirického rozhodnutia anesteziológa. Ďalším faktorom, ktorý viedol k zníženiu strát krvi počas operácie, bolo systematické profylaktické podávanie antifibrinolytika – kyseliny tranexámovej. V štúdiách bol prínos liečiva pri redukcii krvácania opakovane preukázaný aj u detí (18, 19).

Masívne krvácanie rovnako ako transfúzie krvných derivátov sú spojené so zvýšenou morbiditou a mortalitou u detí. Pri rozsiahlom chirurgickom výkone sa môže aj bez preexistujúcej koagulačnej poruchy rozvinúť život ohrozujúce krvácanie pri masívnych krvných stratách na podklade získanej konzumpčnej a dilučnej koagulopatie. Prístup k pacientovi s akútnym masívnym krvácaním sa v poslednom desaťročí výrazne zmenil. Väčšia pozornosť sa venuje hlavne rýchlemu zhodnoteniu zmien v procese koagulácie, čo umožňuje okamžitú hemostatickú resuscitáciu. V tomto kontexte by mal omonitorovanie hemostázy pomôcť špecifikovať klinickú diagnózu krvácavej diatézy, umožniť cieľnú liečbu a zhodnotiť potrebu transfúzie krvných derivátov (17).

Pre svoju rýchlosť a schopnosť lepšie definovať príčinu koagulopatie je použitie viskoelastických testov

súčasťou aktuálnych odporúčaní medzinárodných aj československých odborných spoločností pri liečbe peroperačného a život ohrozujúceho krvácania aj u detí (15, 16, 17). Prospešnosť viskoelastických testov pri liečbe traumou indukovanej a peroperačnej koagulopatie bola opísaná u dospelých aj detí (21), pričom táto oblasť je neustále v záujme vyvíjajúceho sa výskumu. Aplikáciu štandardizovaných kritérií u detí umožnilo aj stanovenie pediatrických referenčných hodnôt pre parametre testov analyzátoru ROTEM (22). Vzhľadom na nezrelý a vyvíjajúci sa hemostatický systém u detí sa ukázalo nevyhnutné stanoviť referenčné hodnoty pre jednotlivé prístroje viskoelastického testovania, pretože hodnoty parametrov rozličných prístrojov nie sú navzájom zameniteľné (23).

Naše výsledky zodpovedajú záverom publikovaných štúdií hodnotiacich prospešnosť protokolizovanej ROTEM asistovanej stratégie liečby peroperačného krvácania v pediatrickej populácii (24, 25). Antifibrinolytická liečba spolu s koncentrátmi koagulačných faktorov (fibrinogén, protrombínový komplex) sú dôležité zložky zvládnutia peroperačného krvácania na podklade získanej koagulopatie. Naša klinická skúsenosť potvrdila, že ich možno úspešne a bezpečne použiť aj u detí.

Limitácie tejto práce sa týkajú predovšetkým jej retrospektívneho charakteru a malého počtu zaradených pacientov. V priebehu rokov sa zlepšovali operačné techniky, skrátil sa čas operácií, chirurgický tím sa pri operáciách skoliózy menil. Naša snaha o zvýšenie bezpečnosti hemoterapie detských pacientov si vyžadovala komunikáciu s chirurgami, keďže meziodborová spolupráca je nevyhnutnou súčasťou pre úspešnú implementáciu nových postupov. Výsledky odrážajú aj subjektívne hodnotenia, skúsenosti a rozhodnutia jednotlivých anesteziológov počas peroperačného krvácania.

## Záver

ROTEM asistovaná protokolizovaná liečba viedla k celkovému zníženiu podávania všetkých krvných derivátov deťom pri korekcii skoliózy a kraniostenózy v perioperačnom období. Ukázalo sa, že možno úplne obmedziť použitie čerstvo zmrazenej plazmy a prípadné koagulačné deficity doplniť selektívne použitím purifikovaných koncentrátov koagulačných faktorov s rýchlym cieľným účinkom. Transfúzy algoritmus vychádzajúci z testov tromboelastometrie (ROTEM) znižuje rozsah periperačného krvácania a vedie k racionalizácii podávania transfúzií. Identifikácia a cieľná substitúcia koagulačného deficitu identifikovaného použitím rýchleho bed-side ROTEM testovania je alternatívnym prístupom k fixnému podaniu transfúzií metodikou pomeru. Tento prístup je uskutočniteľný a bezpečný pri traumatickom a chirurgickom krvácaní aj u detí.

Na klinike v súčasnosti pokračujeme v uplatňovaní princípov racionálnej, účinnej a bezpečnej hemoterapie. Okrem individualizovaného cieľného hemostatického algoritmu v klinickej praxi akceptujeme v protokole stanovený reštrikčný transfúzy prah a používame techniky peroperačnej rekuperácie krvi, čo vedie k ďalšej redukcii počtu podaných krvných derivátov a zvyšuje bezpečnosť detských pacientov počas krvácajúcich operácií.\*

**\*Vyhlasenie o ľudských právach:** Autori vyhlasujú, že všetky použité postupy boli v súlade s etickými normami príslušnej etickej komisie pre klinickú prácu s ľuďmi a práca bola realizovaná v súlade s Helsinskou deklaráciou.

**Informovaný súhlas:** Autori publikácie vyhlasujú, že od všetkých účastníkov štúdie bol získaný informovaný súhlas.

**Konflikt záujmov:** Autori vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

## LITERATÚRA

1. GOOBIE SM, HAAS T. Perioperative bleeding management in pediatric patients. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2016, 29 (3): 352 – 358.
2. KARKOUTI K, WIJEYSUNDERA DN, YAU TM, BEATTIE WS, ABDELNAEM E, MCCLUSKEY SA, GHANNAM M, YEO E, DJAIANI G, KARSKI J. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2004, 44 (10): 1453 – 1462.
3. CLIFFORD L, JIA Q, YADAV H, SUBRAMANIAN A, WILSON GA, MURPHY SP, PATHAK J, SCHROEDER DR, ERETH MH, KOR DJ. Characterizing the epidemiology of perioperative transfusion-associated circulatory overload. *Anesthesiology* 2015, 122 (1): 21 – 28.
4. NEFF LP, CANNON JW, MORRISON JJ, EDWARDS MJ, SPINELLA PC, BORGMAN MA. Clearly defining pediatric massive transfusion: cutting through the fog and friction with combat data. *J Trauma Acute Care Surg* 2015, 78 (1): 22 – 29.
5. HALL TS, BREVETTI GR, SKOULTCHI AJ, SINES JC, GREGORY P, SPOTNITZ AJ. Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on patient outcomes. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery* 2001, 7 (6): 352 – 357.
6. SHEN L, TABAIE S, IVASCU N. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *Journal of thoracic disease* 2017, 9 (Suppl 4): S299 – S308.
7. DELANEY M, WENDEL S, BERCOVITZ RS, CID J, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet (London)* 2016, 388 (10061): 2825 – 2836.
8. OAKLEY FD, WOODS M, ARNOLD S, YOUNG PP. Transfusion reactions in pediatric compared with adult patients: a look at rate, reaction type, and associated products. *Transfusion* 2015, 55: 563 – 570.
9. LAVOIE J. Blood transfusion risks and alternative strategies in pediatric patients. *Paediatric anaesthesia* 2011, 21 (1): 14 – 24.
10. GOOBIE SM. A blood transfusion can save a child's life or threaten it. *Paediatric anaesthesia* 2015, 25 (12): 1182 – 1183.
11. BHANANKER SM, RAMAMOORTHY C, GEIDUSCHEK JM, et al. Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry. *Anesthesia and analgesia* 2007, 105 (2): 344 – 350.
12. HAAS T, FRIES D, TANAKA KA, ASMIS L, et al. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *British journal of anaesthesia* 2015, 114 (2): 217 – 224.
13. HAAS T, SPIELMANN N, MAUCH J, MADJDPOUR C., SPEER O., SCHMUGGE M., WEISS M. Comparison of thromboelastometry (ROTEM) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *British journal of anaesthesia* 2012, 108: 36 – 41.
14. NELLIS ME, KARAM O, VALENTINE SL, et al. Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia EXPertise Initiative—Control/Avoidance of Bleeding (TAXI-CAB), in collaboration with the Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet), and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Executive Summary of Recommendations and Expert Consensus for Plasma and Platelet Transfusion Practice in Critically Ill Children: From the Transfusion and Anemia EXPertise Initiative—Control/Avoidance of Bleeding (TAXI-CAB). *Pediatric critical care medicine* 2022, 23 (1): 34 – 51.
15. KIETAIBL S, AHMED A, AFSHARI A, ALBALADEJO P, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *European journal of anaesthesiology* 2023, 40 (4): 226 – 304.
16. ZAORAL T, BLATNÝ J, VOBRUBA V, NOSÁL S, RAFFAJ D, CVACHOVEC K, ČERNÝ V. Diagnostika a liečba život ohrožujúceho krvácania u detských pacientů v intenzívnej a perioperačnej péči (Česko-slovenský mezioborový doporučený postup) *Česko-slovenská Pediatrie* 2018, 73 (1): 57 – 61.
17. HAAS T, FARAONI D. Viscoelastic testing in pediatric patients. *Transfusion* 2020, 60: S75 – S85.
18. DADURE C, SAUTER M, BRINGUIER S, et al. Intraoperative tranexamic acid reduces blood transfusion in children undergoing craniostomy surgery: a randomized double-blind study. *Anesthesiology* 2011, 114 (4): 856 – 861.
19. GOOBIE SM, MEIER PM, PEREIRA LM, et al. Efficacy of tranexamic acid in pediatric craniostomy surgery: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2011, 114 (4): 862 – 871.
20. ZIEGLER B, SCHIMKE C, MARCHET P, et al. Severe pediatric blunt trauma—successful ROTEM-guided hemostatic therapy with fibrinogen concentrate and no administration of fresh frozen plasma or platelets. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis* 2013, 19 (4): 453 – 459.



- 
21. HAAS T, MAUCH J, WEISS M, et al. Management of Dilutional Coagulopathy during Pediatric Major Surgery. *Transfusion medicine and hemotherapy* 2012, 39 (2): 114 – 119.
22. OSWALDE, STALZER B, HEITZ E, WEISS M, et al. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *British journal of anaesthesia* 2010, 105 (6): 827 – 835.
23. LAUKOVA K, PETRIKOVA V, POLONIOVA L, et al. Determination of reference ranges for the ClotPro® thromboelastometry device in paediatric patients. *British journal of anaesthesia* 2023, 130 (2): 183 – 190.
24. HAAS T, GOOBIE S, SPIELMANN N, et al. Improvements in patient blood management for pediatric craniostomy surgery using a ROTEM® -assisted strategy - feasibility and costs. *Paediatric anaesthesia* 2014, 24 (7): 774 – 780.
25. NAIK BI, PAJEWSKI TN, BOGDONOFF DI, et al. Rotational thromboelastometry-guided blood product management in major spine surgery. *Journal of neurosurgery. Spine* 2015, 23 (2): 239 – 249.
26. NEDOMOVÁ B. Venózne vstupy u detí. Univerzita Komenského v Bratislave 2023, 67 s. ISBN 978-80-223-5553-7.

Do redakcie došlo 28. 5. 2024.

**Adresa pre korešpondenciu:**

**Katarína LAUKOVÁ**

Detská klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny NÚDCH  
Bratislava  
LF SZU  
Limbová 1  
833 01 Bratislava