

ZDRAVLJENJE S KRVNIMI PRIPRAVKI PRI KRITIČNO BOLNIH GASTROENTEROLOŠKIH BOLNIKI

Zvonko Borovšak

Ključne besede: sveža zmrznjena plazma, humani albumin, antirombin III, kritična bolezen, gastroenterološka bolezen

Izvleček.

Uvod. Kritično bolni gastroenterološki bolniki (KBGEB) predstavljajo drugi največji delež bolnikov v enoti za intenzivno zdravljenje takoj za bolniki s hudo poškodbo glave. Zdravljenje KBGEB s krvnimi pripravki je izziv pri vsakodnevnem delu, saj se prav pri njih največkrat neupravičeno in nesmiselno uporabljajo.

Osebe. KBGEB so bolniki z boleznijo prebavne cevi, ki izpolnjujejo merila za kritično bolne, ocenjene z enim od točkovnih sistemov za oceno resnosti bolezni (APACHE II). Od drugih kritično bolnih bolnikov se razlikujejo po večji dovzetnosti za vnetje, ki največkrat vodi v sepsu in večorgansko popuščanje. Vzrok je v prizadetosti črevesne sluznice in prehodu bakterij iz črevesne svetline v limfne vozliče. Tako nastalo vnetje sproži motnje v stimulaciji koagulacije.

Zaključki. Zdravljenje KBGEB poteka enako kot za druge kritično bolne v enoti za intenzivno zdravljenje. Smernice za nadomeščanje trombocitov so izredno dodelane in pri nadomeščanju ne prihaja do večjih odstopanj. Poraba sveže zmrznjene plazme je v porastu ne glede na to, da so indikacije jasne in je vsaj pri tretjini bolnikov uporaba neupravičena. Zmedo na področju nadomeščanja albumina so povzročile študije. Odločitev o nadomeščanju je prepuščena zdravnikovi presoji. Fibrinogen se nadomešča izredno redko in v dogovoru s transfuziologom. Poraba antitrombina III je v upadanju v skladu s smernicami in je strogo nadzorovana. Aktivirani rekombinantni faktor VIIa se uporablja pri neobvladljivi krvavitvi po protokolu.

Upoštevanje smernic za zdravljenje s krvnimi pripravki pri KBGEB zmanjšuje možnost zlorabe biološkega zdravila. O smiselnosti uporabe krvnih pripravkov iz plazme pa presoja klinik ob bolniku.

Key words: fresh frozen plasma, human albumin, antithrombin III, critical illness, gastroenterological disease

Abstract

Introduction. Immediately after patients with severe head injury, critically ill gastroenterological patients (CIGP) represent the second largest group of patients in the ICU. Treatment of CIGP with blood preparations is an everyday challenge since their use in these patients is most often unjustified and pointless.

Patients. CIGP are those with gastroenterological diseases that fulfill the criteria for critical diseases as evaluated by one of the point systems for disease evaluation (APACHE II). They differ from other critically ill patients by their greater susceptibility to inflammation, which mostly leads to sepsis and multiorgan failure. The cause lies in the affection of the intestinal mucosa and the transition of bacteria from the intestinal lumen to the lymph nodes. The ensuing inflammation stimulates disturbances in coagulation stimulation.

Conclusions. The course of treatment for CIGP is the same as in other critical cases in the ICU. The guidelines for thrombocyte replacement are established and no major deviations occur during the replacement. The use of fresh frozen plasma is increasing regardless of clear indications and of the fact that in at least one third of cases its use is unjustified. Studies have caused some confusion in the field of albumin replacement, so the decisions regarding replacement are left entirely to the judgment of the physician. Fibrinogen is replaced only rarely, and in agreement with a transfusionist. The use of antithrombin III is decreasing in accordance with guidelines and is strictly monitored. Activated recombinant factor VIIa is used in cases of uncontrollable hemorrhage and according to protocol.

In CIGP the consideration of guidelines for treatment with blood preparations decreases the possibility of misuse of a biological remedy. The decisions regarding the justification – usefulness of applying plasma components are made by the physician at the patient's bedside.

Uvod

Klinično ugotavljanje stopnje življenjske ogroženosti je eden od temeljev medicinske prakse. Določa nujnost terapevtskih ukrepov, stopnjo nujnosti in ne na nazadnje podaja oceno preživetja. V medicinski praksi se uporablja več točkovnih sistemov za oceno resnosti bolezni, kot so npr. Ransonova točkovna lestvica pri akutnem vnetju trebušne slinavke, Child-Pughova točkovna lestvica za cirozo jeter, Glasgovska lestvica za oceno resnosti poškodbe možganov itd. Cullen (1) že leta 1974 ocenjuje kakovost in številčnost posegov v enoti intenzivne terapije (EIT) in Knaus (2) leta 1981 izdela model za oceno resnosti bolezni, ki se na kratko imenuje APACHE II (*Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation*). Upošteva 11 fizioloških spremenljivk, starost, kronično bolezen in stopnjo nujnosti. Ima visoko napovedno vrednost glede resnosti bolezni in pričakovane umrljivosti. Brez večjih sprememb se uporablja še danes, kljub številnim novim točkovnim lestvicam (SAPS – *Simplified Acute Physiology Score*, APACHE III, SAPS III, MPM II – *Mortality Prediction Models*) (3–6). Za oceno delovanja organov je najprimernejši točkovni sistem SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assessment*) (7,8).

Ko se govori o kritično bolnem gastroenterološkem bolniku (KBGEB), mora le-ta izpolnjevati merila za oceno resnosti bolezni, kot je na primer zbir točk več kot 15 po točkovni lestvici APACHE II. Samo na takšen način je mogoče govoriti o kritično bolnih in jih med seboj primerjati. Pri tem ni pomembno, katera bolezen je vzrok za tako hudo življenjsko ogroženost bolnika.

Zdravljenje KBGEB s krvnimi pripravki je izziv, saj se kri in krvni pripravki prav pri tej skupini bolnikov nesmiselno, neupravičeno in nepravilno uporabljajo zaradi nasprotujočih si podatkov iz literature.

Indikacija za sprejem GEB v EIT

Gastroenterološki bolniki (GEB) so najpogosteje sprejeti v EIT po kirurško oskrbljeni krvavitvi, zato največkrat transfuzija krvi ni več potrebna. V literaturi se kot vzrok sprejema v EIT najpogosteje navaja huda krvavitev iz zgornjih prebavil. Spoznanja in praksa na tem področju pa kažejo drugače. Vzrok za sprejem bolnika v EIT je nestabilnost krvnega obtoka, ki lahko pripelje do večorganskega popuščanja in/ali odpovedi organov. Najpogostejši vzroki za sprejem so:

- stanja po večjih operativnih posegih trebušnih organov;
- akutno vnetje trebušne slinavke;
- stanje po odstranitvi večjega dela jeter (izjemoma);
- zapleti po večjih operativnih posegih (peritonitis, krvavitev);
- spremljajoče bolezni (sladkorna bolezen, bolezni srca, KOPB, ciroza jeter ...);
- politravma s prevladujočo poškodbo trebušnih organov;
- neobvladljiva krvavitev.

Izjemoma se v EIT sprejme bolnik z akutno krvavitvijo, ker izhajamo iz spoznanja, da je večino akutnih krvavitev možno zaustaviti ali z operativnim posegom in/ali z gastroduodenoskopijo in sklerozacijo, zato se intenzivno zdravljenje izvaja med operativnim posegom, ki se nato lahko nadaljuje v EIT.

Druga skupina KBGEB pa so drugi bolniki v EIT (9), pri katerih pride med zdravljenjem osnovne bolezni do akutne ali kronične krvavitve iz prebavne cevi, ki je lahko posledica napredovanja ali/in poslabšanja osnovne bolezni ali zaradi stresa (stresna krvavitev).

Nadomeščanje krvi in krvnih pripravkov se izvaja pri GEB pred sprejemom v EIT v sprejemnem bloku, med diagnostičnimi posegi in/ali med operacijo. V EIT se izvaja nadomeščanje krvi in krvnih pripravkov pri bolnikih zaradi:

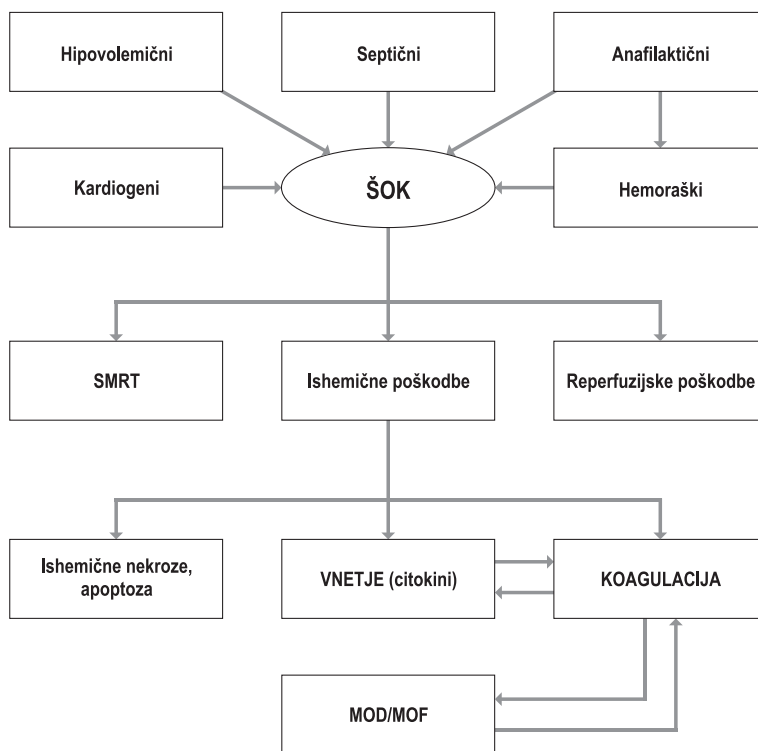
- neustreznega nadomeščanja izgube krvi in krvnih sestavin po diagnostično–terapevtskih ukrepih in/ali operativnem posegu;
- krvavitev, ki nastanejo neposredno po operativnem/diagnostično–terapevtskem postopku;
- krvavitev, ki je kirurško ni bilo mogoče zaustaviti (tamponada);
- motenj strjevanja krvi po masivni transfuziji;
- stresnih krvavitev kritično bolnih GEB in drugih kritično bolnih, ki ležijo v EIT;
- motenj strjevanja krvi zaradi sepse v sklopu večorganskega popuščanja in/ali večorganske odpovedi;
- motenj strjevanja krvi, ki so odgovor na velik operativni poseg, politravmo ali so povezane z organom, ki je bil operiran (delna odstranitev jeter);
- motenj strjevanja krvi zaradi osnovne bolezni (ciroza jeter, anemija, hemofilija ...);
- hipoproteinemije, hipoalbuminemije ...

Posebnosti KBGEB

Prebavna cev ima poleg prebave in izločanja hrane tudi zelo pomembno vlogo v presnovi in imunski odpornosti. Posebnost GEB je začasno in/ali trajno moteno delovanje prebavne cevi in s tem okrnjenost njene osnovne funkcije. Pri bolnikih prihaja do prehoda bakterij in bakterijskih produktov iz črevesne svetline preko lamine proprie do področnih mezenteričnih limfnih vozličev in od tam po vsem telesu. Prehod bakterij iz črevesne svetline je eden od osnovnih elementov v patogenezi sepse in hude sepse, ker sproži kaskado vnetne verige ter s tem povezane motnje v strjevanju krvi (10–12).

Charles TE s sod. že leta 1999 v reviji *Haematologica* (13) objavi članek z naslovom “*Vnetje, sepsa in koagulacija*”, ki pomeni novo obdobje v raziskovanju zdravljenja sepse zaradi povezave med vnetjem in motnjami strjevanja. Prav v to skupino se lahko uvrsti večina KBGEB v EIT in manj zaradi akutne krvavitve.

Ni dvoma o molekularni povezavi vnetja in koagulacije (Slika 1). Prav GEB so zaradi translokacije bakterij iz črevesne sluznice izpostavljeni tem posebnim pogojem. Vnetje sproži koagulacijo z aktivacijo znotrajžilnega tkivnega faktorja, izvablja levkocitne adhezijske molekule na znotrajžilno celično površino in upočasnitvijo fibrinolitične poti in antikoagulantne poti proteina C. Nasprotno lahko trombin pospeši vnetni odgovor. To tvori ciklus, ki vodi v okvaro žilne stene pri septičnem šoku. Protein C deluje kot obrambni mehanizem proti trombozi (naravni antikoagulant) in se od drugih antikoagulantov razlikuje po svoji odzivnosti na zahtevo koagulacije. Vzrok je v stimulaciji trombomodulina vzdolž žilne površine, da veže trombin, kar sproži aktivacijo proteina C (14). Proteina C je premalo za nastalo stanje, kar se pokaže v obliki mikrotromboz, ki vodijo do zmanjšane pretoka skozi organe in večorganske odpovedi. Drugi klinični pojavi so zvišani dimeri D, znižana raven proteina C ter vsaj pri polovici bolnikov diseminirana intravaskularna koagulacija. Z dodajanjem rekombinantnega humanega aktiviranega proteina C (15) se je statistično pomembno zmanjšala 28-dnevna umrljivost.



Slika 1. Shema povezanosti med vnetjem in koagulacijo

Razvoj vnetja in posledično motnje strjevanja krvi pa niso odvisne samo od prehoda bakterij in možnega razvoja sepse, ampak tudi od organa, ki je bil izpostavljen operativnemu posegu ali/in travmi, velikosti posega in zaščite črevesne sluznice pred, med in po operaciji (medoperativno hranjenje). Boldt s sod. (16) ugotavlja, da ni sprememb v hemostazi pri kritično bolnih bolnikih s poškodbo, velikim operativnim posegom in bolnikih s poškodbo glave. Pri bolnikih s sepso ugotavlja motnje strjevanja in fibrinolize.

GEB z malignomom so izčrpani, podhranjeni, z nizko koncentracijo beljakovin in albuminov v serumu, po travmi (operativni poseg, obsevanje) in potrebujejo podporo s krvnimi pripravki.

Postavljajo se vprašanja kdaj, koliko in kako.

Nadomeščanje trombocitov (T)

V zadnjem desetletju se je uporaba trombocitov (T) in trombocitnih pripravkov (TP) zelo razširila. V bolnišnicah v Angliji je povprečen porast v letu 2001 2,3 % (17,18). K temu je pripomoglo zdravljenje bolezni, ki zavzemajo največji del porabe, kot so: hematološke in nehematološke maligne bolezni, presaditev kostnega mozga, srčna kirurgija, kirurgija jeter. S pridobivanjem, shranjevanjem in dokumentiranjem pa se je dosegla večja učinkovitost ob zmanjšanju neželenih učinkov, kot so: bakterijska kontaminacija, aloimunizacija, febrilna nehemolitična reakcija in okvara pljuč (*Transfusion Related Lung Injury* -TRALI).

Trombocitni pripravki

1. Trombociti so lahko pripravljene s separacijo iz enote polne krvi ali z aferezo enega samega dajalca. V prvem primeru 4 do 6 trombocitnih koncentratov iz polne krvi vsebuje $55-75 \times 10^9$ trombocitov in predstavlja standardni terapevtski odmerek. V Evropi je koncentrat združen v eno vrečko ob ustreznih dodatkih.
2. Trombociti, pripravljene z aferezo enega samega dajalca, vsebujejo najmanj 200×10^9 trombocitov. Standard v Evropi je $300 \times 10^9/L$.
3. Študije (EBM: *Grade A, level 1*) so pokazale, da ni razlike med trombociti ene in druge skupine v potransfuzijskem okrevanju, preživetju trombocitov in hemostatskem učinku.

Normalna vrednost

Število trombocitov je od $140-300 \times 10^9/L$.

KDAJ ?

1. V klinični praksi velja splošno prepričanje, da pri številu $T > 50 \times 10^9/L$ krvavitev zaradi T z največjo verjetnostjo ni možna.
2. Pri številu od 10 do $50 \times 10^9/L$ je krvavitev zaradi T možna le ob poškodbi, invazivnih posegih in razjedah.
3. Visoka verjetnost krvavitve zaradi T je pri številu T od 5 do $10 \times 10^9/L$, še večja pa je pri številu $T < 5 \times 10^9/L$.

Pri transfuziji T je potrebno upoštevati: vzrok trombocitopenije, število trombocitov, pridružene bolezni in zdravila, funkcijo trombocitov, kirurgijo.

Vzroki trombocitopenije pri KBGEB

1. Trombocitopenija zaradi zmanjšane produkcije:

- po kemoterapiji pri zdravljenju hematoloških in nehematoloških malignih bolezni,
- aplazija kostnega mozga,
- mielodisplazija in presaditev kostnega mozga.

2. Trombocitopenija zaradi povečane porabe:

- imunska trombocitopenija pri bolnikih s povečano vranico (ciroza) – dane T takoj uničijo protitelesa prejemnika;
- trombotična trombocitopenična purpura – T so kontraindicirani možen trombogenični učinek transfuzije);
- DIK – kontraindikacija, razen če gre za zdravljenje vzroka.

3. Trombocitopenija zaradi motene funkcije trombocitov:

- motena funkcija T je lahko prirojena ali/in pridobljena,
- prirojena je pri Glanzmanovi trombasteniji in Bernard-Soulierjevem sindromu.

Kirurgija:

- Bolniki s trombocitopenijo, ki potrebujejo invazivni diagnostični in/ali terapevtski poseg s številom trombocitov med $40\text{--}50 \times 10^9/\text{L}$ ne potrebujejo transfuzije trombocitov (16).
- Dokazano je, da je pri bolnikih s številom trombocitov $20 \times 10^9/\text{L}$ možno varno izpeljati aspiracijo kosti ali opraviti lumbalno punkcijo (17).
- Ne glede na število T je lahko transfuzija T potrebna, če se bolnik "zdravi" z inhibitorji trombocitne membrane – glikoproteinom in bo operiran.

Splošna indikacija:

Prirojena ali pridobljena okvara T pri bolnikih, ki bodo operirani ali/in aktivno krvavijo.

Kirurška indikacija:

- Število T $> 50.000 \times 10^9/\text{L}$ je sprejemljivo za večino kirurških posegov in vaginalni porod.
- Število T med $50.000\text{--}100.000 \times 10^9/\text{L}$ je zaželeno za operacije v nevrokirurgiji, srčni kirurgiji, ORL (nekateri posegi) in operacijah oči.

Medicinska indikacija:

- $< 10.000 \times 10^9/\text{L}$ pri bolnikih z aplazijo kostnega mozga (po kemoterapiji pri hematoloških in nehematoloških malignih boleznih), če so stabilni in nimajo znakov krvavitve;
- $< 20.000 \times 10^9/\text{L}$ pri bolnikih s trombocitopenijo zaradi aplazije kostnega mozga in enega od naslednjih znakov: krvavitve, nenaden padec števila T, vročina, okužba, povečana vranica, uporaba protitrombocitnih ali anti-koagulantnih zdravil.

Kontraindikacije:

- pri bolnikih s trombocitopenijo zaradi povečane porabe (imunska trombocitopenija, trombotična trombocitopenična purpura, DIK);
- kot profilaksa pred uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka;
- kot profilaksa krvavitve pri številu T $10.000 \times 10^9/\text{L}$, ko je bolnik stabilen in ni nobenih zapletov;
- s heparinom povzročena trombocitopenija.

Stranski učinki so bakterijska kontaminacija, aloimunizacija trombocitov, aloimunizacija eritrocitov, ki pa ne izražajo ABO antigena na svoji membrani. Shranjujejo se v krvni banki pri temperaturi $22 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ ob rahlem tresenju, da ne pride do agregacije. Temperatura ne sme pasti pod $20 \text{ }^\circ\text{C}$. Zaradi izgube svoje aktivnosti morajo biti infundirani tik pred začetkom operativnega posega, da ohranijo največjo hemostatsko aktivnost, in ne dan prej. Trajanje transfuzije ne sme presegati 20 do 30 minut. Bolnika je potrebno opazovati zaradi neželenih učinkov (alergija, hipertermija, sepsa, TRALI).

KOLIKO ?

Za oceno učinkovitosti transfuzije trombocitnega koncentrata se uporabljata dva obrazca:

Odgovor na zdravljenje s trombocitnimi koncentrati

$$CCI = PI \times BSA \times PD^{-1}$$

CCI = (Post-transfusion corrected count increment)

PI = Število trombocitov ($10^9/L$) po transfuziji – Število trombocitov pred transfuzijo ($10^9/L$)

PD^{-1} = Število transfundiranih trombocitov ($10^9/L$)

BSA = površina telesa (m^2)

PR (Platelet recovery)

$$R (\%) = PI \times BV \times PD^{-1} \times 100$$

BV = volumen krvi (L)

Priporočilne študije EBM

- Biopsija in aspiracija kostnega mozga se lahko izvede brez trombocitne transfuzije (C/IV).
- Za lumbalno punkcijo, epiduralno anestezijo, gastroskopijo, transbronhialno biopsijo, vstavev žilnih katetrov, jetrno biopsijo, laparatomijo naj bo št. trombocitov $> 50.000 \times 10^9/L$ (B/III).
- Število trombocitov pri operacijah na možganih, očeh naj bo $> 100.000 \times 10^9/L$ (C/IV).
- Pri bolnikih po masivni transfuziji naj število trombocitov ne pade pod $50.000 \times 10^9/L$ (C/IV).
- Pri multipli travmi, poškodbah CZS naj bo število trombocitov vsaj $100.000 \times 10^9/L$ (C/IV).
- DIK – ni popolnoma jasno stališče, a smiselno je imeti število trombocitov $> 50.000 \times 10^9/L$ (C/IV).
- Pri srčno-žilnem obvodu morajo biti trombociti vedno na razpolago (C/IV).
- Transfuzijo trombocitov naj dobijo tisti bolniki, pri katerih gre za čezmerno krvavitev in je kirurška krvavitev izključena (A/Ib).
- Odločitev klinika je odločilna pri transfuziji trombocitov, če gre za mikrovaskularno krvavitev (C/IV).

Priporočila za smiselno uporabo trombocitnih koncentratov pri KBGEB

- Znižanje praga za transfuzijo trombocitov v skladu z EBM ($20.000-10.000-5.000 \times 10^9/L$ za preprečevanje).
- Lokalni nadzor za uporabo trombocitnih pripravkov.
- Uporaba traneksamične kisline zmanjšuje potrebo po trombocitnih pripravkih v času konsolidacije zdravljenja akutne levkemije.
- Pri trombocitopeniji po kemoterapiji ima prihodnost uporaba citokin-skega rastnega faktorja.
- Zdravljenje spremljajoče koagulopatije pri krvavečih trombocitopeničnih bolnikih.
- Predopertivna ukinitvev aspirina in drugih protitrombocitnih zdravil.

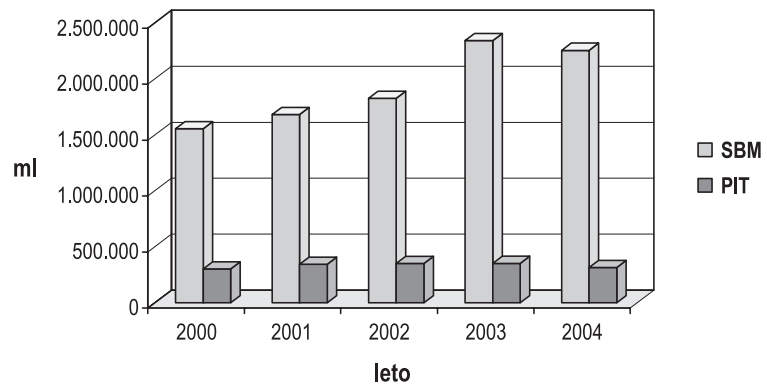
- Izogibanje profilaktičnega zdravljenja bolnikov pri srčnih operacijah z uporabo EKC.
- Medoperativno spremljanje števila trombocitov in TEG.
- Medoperativna uporaba aprotinina in transeksamične kisline.
- Hitra vrnitev v operacijsko dvorano v primeru kirurške krvavitve.

Kliniki morajo nadzorovati in upoštevati vse elemente, ki bi lahko negativno vplivali na učinkovitost transfuzije trombocitne plazme.

Priporoča se multidisciplinarni pristop, ko kliniki skupaj s specialisti transfuzijske medicine izoblikujejo merila za najbolj primeren način zdravljenja trombocitopenije.

Nadomeščanje sveže zmrznjene plazme (SZP)

Poraba SZP se neupravičeno povečuje tako v kirurgiji kot drugih medicinskih vejah, kar je razvidno tudi iz *Slike 2* (21).



Slika 2. Poraba SZP v ml v SBM in PIT (perioperativna intenzivna terapija) od leta 2000–2004

Eagleton s sod. (20) ugotavlja, da je bilo v Veliki Britaniji 34 % indikacij zunaj smernic. Iz istega vira se ugotavlja porast uporabe SZP za 20 % v petih letih, predvsem zaradi razširjenih indikacij pri zdravljenju kritično bolnih v EIT. Vzrokov za to je več: nepoznavanje indikacij in kontraindikacij, nesposobnost upoštevanja “novih” smernic, “stare” recepture, mnenje, da je SZP “poceni”, “ne more škoditi, zato je bolje, do jo dam”, pri krvavitvah se ne čaka na izvide testov strjevanja krvi.

Odmerek SZP je 10–15 ml na kg telesne teže in se lahko prekorači pri masivnih krvavitvah (21).

Indikacije za SZP (19):

- krvavitev ob vrednosti INR več kot 1,4;
- antidot kumarinskim učinkom v akutnih primerih ob ogrožajoči krvavitvi kot dodatek vitaminu K;
- dokumentirana koagululopatija pri bolnikih, predvidenih za operativni ali drug invazivni poseg;
- nadomeščanje pomanjkanja enega od faktorjev strjevanja, če koncentrat le-tega ni na razpolago;
- krvavitve in posebno hudo izražena motnja strjevanja krvi po večjih operacijah na srcu, jetrih ...;

- pomanjkanje več faktorjev strjevanja, povezanih z diseminirano intravaskularno koagulopatijo (DIK), če je prisotna krvavitev;
- trombotična trombocitopenična purpura (EBM: *grade A, level 1b*).

Kontraindikacije za dajanje SZP:

- za nadomeščanje volumna – hipovolemija;
- kot podpora parenteralni prehrani;
- pri masivnih transfuzijah, če koagulacija ni dokumentirana (EBM: *grade B, level IIb*);
- pri postopkih zamenjave plazme, če ni predviden operativni poseg;
- uporaba SZP, kjer je alternativa vitamin K (EBM; *grade B, level IIa*);
- za zdravljenje imunske pomanjkljivosti.

Nepravilnosti:

- Receptura: pri masivnih krvavitvah se na 3 enote KE doda ena enota SZP (200–300 ml).
- Presega se odmerek 10 ml/kg/TT in začetni 15 ml/kg/TT.
- Koagulacija največkrat ni dokumentirana.
- Še vedno se daje pri znižani vrednosti beljakovin kot podpora pri podhranjenosti.
- Za “boljše” celjenje ran.
- Za “boljšo” odpornost.

Naštete nepravilnosti so najpogostejše indikacije za nepotrebno dajanje SZP.

Priporočilne študije EBM:

- SZP naj se ne uporablja kot antidot warfarinu, če bolnik ne krvavi (*grade B, level IIa*).
- Bolniki v EIT naj rutinsko dobijo trikrat na teden vitamin K (*grade B, level IIa*).
- Bolniki z jetrno boleznijo in protrombinskim časom več kot 4 s ne bodo imeli koristi od SZP (*grade C, level IV*).

Nadomeščanje albuminov, beljakovin

- Poraba albumina ne upada, ima celo težnjo rasti, predvsem v SBM.
- Je v obliki 5- in 20-odstotne raztopine.
- Je nosilna beljakovina za telesu lastne snovi in zdravila.
- Odgovoren za 2/3 koloidno-osmotskega tlaka plazme.
- Pod 3 g/dcl nastanejo edemi.
- Dodajajo se, ko je koncentracija pod 4,5 do 5 g/dcl.

Indikacije za dajanje albuminov

5-odstotna raztopina

- Nadomestilo volumna, ko so doseženi skrajni dovoljeni odmerki koloidov.
- Če je potreben, počasen plasmakspander.

20-odstotna raztopina – indikacije so relativne, uporaba le redko utemeljena:

- Ob veliki izgubi krvi?
- Ob poškodbi kapilar (septični šok)?
- Obsežne opekline?
- Hude poškodbe?
- Velike operacije?

Kontraindikacije za dajanje albuminov:

- pri podhranjenosti,
- pri kronični izgubi beljakovin (nefroze, enteropatije, ponavljajoče se punkcije ascitesa).

Kdaj in kako nadomeščati:

- pri konc. albuminov pod 25 in upoštevanju kontraindikacij;
- indicirano pri bolnikih po operaciji z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka.

Metaanaliza uporabe albuminov:

- Cochrane Injury Group Albumin Reviewers: Human Albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomised controlled trials, BMJ 1998 (22):

Umrljivost bolnikov, ki so prejeli albumin, je bistveno večja.
Albumin nima nobene prednosti pred polysintetičnimi koloidnimi raztopinami.

- Vincent JL s sod. v Critical Care Medicine leta 2004 (23) objavi rezultate pri bolnikih, ki so dobivali albumin z meta analizo randomiziranih nadzorovanih študij, v kater je bilo vključenih 3.782 bolnikov:

Albumin zmanjša obolevnost akutno bolnih v EIT.

- V New England Journal of Medicine leta 2004 (24) objavi skupina raziskovalcev rezultate študije, kjer so primerjali albumin in fiziološko raztopino pri tekočinskem oživljanju bolnikov v EIT. Študija je zajela 6.997 bolnikov:

Ni statistično pomembne razlike med skupinami bolnikov, ki so dobili albumin ali fiziološko raztopino, v ležalni dobi, v času trajanja dialize, številu prizadetih organov in umrljivosti.

Ob tej zmedi v rezultatih študij je težko postaviti pravo indikacijo za dajanje albuminov. Albumini imajo pomembno vlogo, ki se ne sme kar tako zavreči. Njihova uporaba je koristna. Predvsem študija Vincent JL (23) je bila deležna številnih kritik (25) in za prakso nima večje vrednosti. To pa mora oceniti kliničnik, ki bolnika obravnava. Vrednost albuminov v serumu naj ne bi bila nižja od 25 g /L.

Najpogostejša indikacija (26) je hipotenzija in hemodializa, nato nadomeščanje volumna, hipoalbuminemija, ki ji sledi plazmafereza, in uporaba pri operaciji srca z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka.

Neobvladljiva krvavitev (rFVII^a NovoSeven – aktivirani rekombinantni faktor VII)

Faktor VIIa deluje tako, da veže sproščeni tkivni faktor in stimulira začetek koagulacije. Zaradi velike količine faktorja VIIa je koagulacija intenzivnejša in premaga vse okvare v hemostazi.

Indikacije

Pri registraciji zdravila v Sloveniji obstaja za uporabo aktiviranega faktorja VII samo ena indikacija, in sicer zdravljenje krvavitev pri hemofilikih z inhibitorji za F VIII ali F IX. Vendar se izredno učinkovito uporablja pri hudih in neobvladljivih krvavitvah po težkih poškodbah s hemostatskimi motnjami ali brez njih in kjer standardno transfuzijsko zdravljenje in uporaba lokalnih hemostiptikov ni učinkovita (27).

Kontraindikacije

- Kirurška krvavitev.
- Ni korekcije motenj hemostaze.
- Brez doslednega “standardnega” transfuzijskega zdravljenja, ki vključuje tako KE, SZP, koncentrirane trombocite.

Nadomeščanje ATIII

Rezultati zdravljenja z ATIII pokažejo, da nadomestno zdravljenje zmanjšuje smrtnost pri bolnikih s sepso oziroma septičnim šokom. Bolniki so dobivali 5 dni v povprečju 24.000 I:E. pri začetni vrednosti ATIII < 70 % (28)

Indikacije:

- Različne glede na stopnjo aktivnosti ATIII (*Tabela 1*).
- Praviloma se nadomešča pri aktivnosti, ki je manjša od polovice. V literaturi se priporoča nadomeščanje pri aktivnosti < 70 %.
- O nadomeščanju ATIII v PIT odloča izključno nadzorni zdravnik in še to po posvetu s transfuziologom (klinična slika, diagnoza, napoved izida).
- Do nepravilne uporabe praviloma ne sme priti pri takšni organizaciji dela, kot je v SBM.

Tabela 1. Ocena tveganja za trombozo v odvisnosti od aktivnosti ATIII.

Aktivnost	Klinična slika
Več kot 125 %	Ni klinično pomembno
75 – 125 %	Normalno področje
40 – 75 %	Znižan, povečano tveganje za trombozo
Manj kot 40 %	Znižan, povečano tveganje za vensko tromboembolijo

Antitrombin III - kontraindikacije:

- Nadomeščanje ATIII na osnovi domneve, da je zmanjšan.
- Pri masivni krvavitvi.
- Brez nadzora terapevtskega učinka.

Nadomeščanje fibrinogena - krioprecipitat

Je edini pripravek za nadomeščanje fibrinogena. Pripravljajo se iz plazme in vsebuje fibrinogen, von Willebrandov faktor, faktor VIII, faktor XIII in fibronektin.

Uporablja se pri krvavitvi ali neposredno pred invazivnim postopkom pri bolnikih z pomembno znižanim fibrinogenom. Učinek se ugotovi na osnovi koncentracije fibrinogena (6 enot vsebuje 2.100 mg fibrinogena). Uporaba pri odraslih bolnikih brez hematološke bolezni je izredno redka.

Zaključek

Kritično bolan gastroenterološki bolnik se ne razlikuje od drugih kritično bolnih v EIT. Primarna indikacija za sprejem je le redkokdaj akutna krvavitev, ampak izjemoma neobvladljiva krvavitev. Gastroenterološki bolnik je bolj kot drugi bolniki izpostavljen sekundarnim motnjam strjevanja krvi kot posledica interakcije vnetja in koagulacije, kot je to pri sepsi in posledično pri večorganski odpovedi. Po drugi strani so bolniki z večorgansko odpovedjo tudi gastroenterološki bolniki, saj prebavna cev pri teh bolnikih najprej pokaže znake popuščanja. Nadomeščanje bioloških zdravil – pripravkov iz krvi poteka po načelu zdravljenja bolnika v intenzivni terapiji in temelji na rezultatih testov strjevanja, posvetu s specialistom za transfuzijsko medicino in rezultatih najnovejših študij.

LITERATURA

1. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, et al. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med*, 1974; 2: 57–60.
2. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP et al. APACHE- acute physiology chronic health evaluation: a physiology based classification system. *Crit Care Med*, 1981; 9: 591–7.
3. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med*, 1984; 12: 975–7.
4. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*, 1991; 100: 1619–36.
5. Le Gall, Lameshow S, Saulnier F. A new Simplified acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 1992; 260: 2957–63.
6. Lameshow S, Teres D, Klar J, et al. Morality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA*, 1993; 270: 2478–86.
7. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on »sepsis related problems« of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*, 1998; 26: 1793–800.
8. Vincent JL, Moreno r, takala J, et al. The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) On behalf of the Working group on Sepsis-Related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 1996; 22: 707–10.
9. Gendler SI, Faisal MA, Holt PR. Evaluation of primary and secondary gastrointestinal bleeders. *Ach Intern. Med.* 1989; 149: 1634–89.
10. Woodcock NP, Robertson J, Morgan DR, et al. Bacterial translocation and immunohistochemical measurement of gut immune function. *J Clin Pathol*, 2001; 54: 619–23.
11. MacFie J. Current status of bacterial translocation as a cause of surgical sepsis. *British Medical Bulletin*, 2004; 71: 1–11.
12. Carlet J. clinical expert round table discussion at the Margaux Conference on Critical Illness: Sepsis: Inflammation disorder, coagulation disorder, or both? A challenge for clinicians. *Crit Care Med*, 2001; 29(Suppl): S107–8.
13. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*, 2003; 10: 3765–77.
14. Charles TE, Fukudome K, Mather T, et al. Inflammation, sepsis and coagulation. *Haematologica*, 1999; 84: 254–9.
15. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001; 344: 699–709.
16. Boldt J, Papsdorf M, rothe a, et al. Changes of the hemostatic network in critically ill patients – is there a difference between sepsis, trauma and neurosurgery patients? *Crit care Med*, 2000; 28(2): 445–50.
17. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*, 2003; 122: 10–23.
18. National Institute of Health. Consensus Conference : Platelet transfusion therapy. *Transfus Med Rev.* 1987; 1: 195–200
19. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *The British Society for Haematology.* 2004; 126: 11–28
20. Eagleton H, Benjamin S, Murphy MF. Audits of appropriate use of FFP. *Blood Matters*, 2000; 4: 5–8
21. Hellstern P, Haubelt H. Indications for plasma in massive transfusion. *Trombosis Research*. 2002; 107(Suppl): S19–S22
22. Cochrane Injury Group Albumin Reviewers: Human Albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomised controlled trials, *BMJ* 1998; 317: 235–40
23. Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med*, 2004; 32(10): 2029–38
24. SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2247–56
25. Regtien JG, Stienstra Y, Ligtenberg JM, et al. Morbidity in Hospitalized Patients Receiving Human Albumin: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Crit Care Med*, 2005; 33: 915
26. Fan C, Phillips K, Selin S. Serum albumin: New thoughts on an old treatment. *BC Medical Journal*, 2005; 47: 438–44
27. Rott H, Trobisch H, Kretzdchmar E. Use of recombinant factor VIIa, Novo seven, in the management of acute haemorrhage. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 2004; 17(2): 159–63
28. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, et al.. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med.* 1998 Apr; 24(4): 336–42