

INDIKACIJE IN NEVARNOSTI UPORABE SVEŽE ZMRZNJENE PLAZME IN KONCENTRATOV FAKTORJEV STRJEVANJA KRV

Lidija Kitanovski, Majda Benedik-Dolničar

Izvieček

Avtorici opisujeta indikacije za uporabo plazme in koncentratov faktorjev strjevanja krvi ter novejših koncentratov zaviralcev strjevanja kot tudi nevarnosti povezane z njihovo uporabo.

Uvod

V plazmi človeka se nahajajo različni proteini in številni od njih so vpleteni v kompleksni sistem koagulacije, njene inhibicije in fibrinolize. Pomanjkanje ali nepravilno delovanje (zaradi tvorbe nedelujoče ali nepravilno delujoče proteinske molekule) teh proteinov je posledica različnih prirojenih in pridobljenih stanj, med slednjimi ima vidno mesto sindrom diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Kadar imamo opravka s pomanjkanjem enega ali nekaj plazemskih proteinov lahko manjkajoče proteine (faktorje), kadar je to potrebno, nadomestimo s koncentratami posameznih faktorjev (kot npr. s koncentratom faktorja VIII, IX ali VII) ali s koncentratami kombinacije več faktorjev (kot npr. s koncentratom faktorjev protrombinskega kompleksa). Tovrstni koncentratami so lahko pridobljeni z rekombinantno tehnologijo (rekombinantni) ali iz plazme (plazemski). Slednje z različnimi postopki (toplotna obdelava, metoda topilo-detergent) virusno inaktiviramo in s tem zmanjšamo tveganje za prenos nekaterih virusnih povzročiteljev bolezni. Kadar gre za stanja s pomanjkanjem številnih, različnih proteinov plazme ali kadar koncentrata manjkajočega faktorja ni na razpolago pa za njihovo nadomeščanje, če je to potrebno, uporabimo plazmo. Trenutno sta v uporabi dve vrsti plazme, sveža zmrznjena plazma, pridobljena od enega dajalca in virusno inaktivirana plazma (najpogosteje uporabljena metoda inaktivacije virusov je metoda topilo-detergent, govorimo o "solvent-detergent-treated" plazmi; SDP), ki je pridobljena iz plazemskega "poola". Plazme ne uporabljamo za zdravljenje hipovolemije, hipoproteinemije in stanj imunske pomankljivosti, namesto nje uporabimo za ta stanja primernejše nadomestke plazme.

Indikacije za in nevarnosti zdravljenja s plazmo

Trenutno sta v uporabi dve vrsti plazme: sveža zmrznjena plazma (angl. fresh frozen plasma; FFP) in virusno inaktivirana plazma. Prvo pridobimo od enega dajalca s frakcionacijo polne krvi ali v postopku plazmafereze. Čimprej po odvzemu (znotraj 6 ur) jo hitro zmrzujemo. Vsebuje fiziološke količine funkcionalno aktivnih plazemskih proteinov. Tveganje za prenos virusov (HIV, HBV, HCV) zmanjšamo s 6 mesečnim hranjenjem plazme in ponovnim testiranjem dajalcev na virusne povzročitelje. Za virusno inaktivacijo plazme najpogosteje uporabljamo metodo topilo-detergent (angl. solvent-detergent-treated plasma; SDP). SDP pridobimo iz "poola" plazme, ki jo po postopku filtracije (s katerim odstranimo celice in celične delce) virusno inaktiviramo in po razdelitvi v posamezne enote zmrzujemo. Z omenjeno metodo inaktivacije praktično onemogočimo prenos virusov z lipidno ovojnico (HIV, HBV, HCV). Tveganja za prenos okužbe z virusi, ki ne vsebujejo lipidne ovojnice (parvovirus B19 in HAV) ta postopek ne zmanjša, zmanjšati ga skušamo s testiranjem plazemskega "poola" na HAV in parvovirus B19. Dodatno zaščito predstavljajo nevtralizirajoča protitelesa iz "poola" plazme, ki lahko preprečijo klinično manifestno okužbo z virusom hepatitisa A ali parvovirusom B19. Zaradi postopka virusne inaktivacije, SDP vsebuje nižjo aktivnost inhibitorjev plazmina, proteina S in antitripsina (za 75%, 35% in 25%) in za 5-15%

nižjo aktivnost ostalih faktorjev strjevanja krvi in inhibitorjev koagulacije. Kljub razlikam v njihovi sestavi v študijah niso dokazali pomembne razlike med klinično učinkovitostjo in toleranco obeh (1).

Če so postopki pridobivanja pravilni, obe vrsti (FFP in SDP) praktično ne vsebujeta aktiviranih faktorjev strjevanja krvi in jih je moč uporabiti celo pri bolnikih z aktivirano hemostazo.

I. Indikacije za uporabo plazme:

1.1. Splošne smernice za pravilno/neppravilno uporabo plazme

- Uporaba plazme je *opravičena* pri
- stanjih pomanjkanja faktorjev strjevanja krvi in inhibitorjev koagulacije, za katere ni na voljo ustreznih varnih koncentratov
 - stanja z dokazano klinično uspešno terapevtsko izmenjavo plazme
- Uporaba plazme *ni opravičena* pri hipovolemiji, hipoproteinemiji in stanjih imunske pomankljivosti
- Za hitro izničenje učinka peroralnih antikoagulantov ima prednost koncentrat faktorjev protrombinskega kompleksa (2-5).
- Uporaba plazme brez laboratorijske potrditve pomembne koagulopatije večinoma ni opravičena (edina izjema so mikrovaskularne krvavitve pri masivno transfundiranih bolnikih s hudimi krvavitvami)

1.2. Uporaba plazme pri posameznih indikacijah

- akutna izguba krvi in masivne transfuzije

nadomeščanje plazme običajno ni potrebno dokler izguba krvi ne presega 70% celokupnega volumna krvi (6). Plazmo uporabimo pri masivnih transfuzijah (zamenjava več kot celokupnega volumna krvi v 24 urah), če so prisotne mikrovaskularne krvavitve ob pomembno podaljšanih časih koagulacije (za vsaj 1,5 krat nad normalnimi) ali ne glede na te (kadar bi izvide preiskav čakali predolgo). Rutinske transfuzije plazme (2 enoti plazme za vsakih 5 enot transfundiranih eritrocitov) se več ne priporočajo.

Ker je zanesljiva ocena izgub težka in je podatek o številu uporabljenih enot koncentriranih eritrocitov (zlasti pri hitrem izgubljanju krvi) slab pokazatelj izgub, kot tudi zaradi logističnih razlogov (čas potreben za pripravo plazme pred njeno uporabo) svetujejo pri masivno transfundiranih bolnikih uporabo plazme (1), kadar

- po uporabi vsaj 4 enot koncentriranih eritrocitov (pri odraslemu bolniku) bolnik še vnaprej hitro izgublja kri (nadaljna izguba krvi pri odraslem presega 100 ml/min)
- izguba krvi presega celokupen volumen krvi (kar pri odraslem ustreza porabi 4-12 enot koncentriranih eritrocitov) in ne moremo dovolj hitro pridobiti rezultate presejalnih testov strjevanja krvi (protrombinski čas (PČ), parcialni trombotoplastinski čas (PTČ), trombinski čas (TČ) oziroma fibrinogen)
- PČ > 18 s (0,37) oz. INR > 1,8 ali PTČ > 45 s in/ali fibrinogen < 1,0 g/l

V teh razmerah hitro (v približno pol ure) transfundiramo 10-15 ml plazme na kg telesne teže (TT). Pogosto je za vzpostavitev hemostatske ravni faktorjev strjevanja potrebno uporabiti plazmo večkrat zapored. Da se izognemo hipotermiji je potrebno vse enote plazme pred uporabo segreti na 37 °C.

- diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)

ni dokazov o koristi rutinske uporabe plazme pri stanju DIK-a. Tovrstno zdravljenje uporabimo pri bolnikih z *aktivno krvavitvijo* (7,8) in *pred načrtovanim invazivnim posegom* pri laboratorijsko potrjeni pomembni koagulopatiji ali pri bolnikih z *velikim tveganjem za nastanek krvavitve* (1,7,8). O uporabi teh oblik zdravljenja se odločamo previdno, ker lahko dodatno aktivirajo sistem koagulacije in poslabšajo stanje bolnika. Zdravljenje s plazmo ne temelji na dokazih kontroliranih študij.

Če ni nevarnosti volumnske preobremenitve hitro infundiramo 10-20 ml plazme/kg TT. Ker z uporabo plazme vedno ne dosežemo normalizacije plazemskega nivoja antitrombina III (AT) se pri bolniku z nižano serumsko koncentracijo AT in hudim DIK-om odločimo za uporabo koncentrata AT. Redko je vodilni vzrok krvavitev hiperfibrinoliza, tedaj je potrebna istočasna uporaba antifibrinolitčnih agensov.

- kompleksna koagulopatija pri jetrnih boleznih

Ni prospektivnih kontroliranih študij o uporabi plazme pri tovrstnih bolnikih. Svetujejo (1,7) njeno uporabo pri manifestnih krvavitvah ali kot pripravo na operativni poseg ali biopsijo jeter pri bolniku s hudo jetrno boleznijo in pomembno podaljšanimi časi strjevanja krvi. Profilaktična transfuzija plazme pri nekaterih invazivnih posegih (npr. perkutana biopsija jeter, paracenteza, torakocenteza) ni potrebna, če INR ne presega vrednosti 2,0 (7).

Uporabimo 10-20 ml plazme/kg TT. Tveganje volumnske preobremenitve je pri bolnikih z jetrno boleznijo še izrazitejše.

- trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Terapevtska izmenjava plazme je najpomembnejša oblika zdravljenja TTP. Svetujejo (1) dnevno izmenjavo celokupnega volumna plazme 40 ml/kg, dokler število trombocitov ne naraste in tudi po prenehanju zdravljenja ne vztraja nad $100 \times 10^9/l$. Po potrebi lahko zamenjani volumen plazme zvišamo na 60 ml/kg in izvajamo postopek dvakrat dnevno. Transfuzija plazme je manj učinkovita in jo omejimo na tiste s kronično ponavljajočo se TTP, kjer nadomeščamo vsaj 10 ml plazme/kg TT na 1-3 tedne.

- kongenitalno pomanjkanje faktorjev strjevanja in inhibitorjev koagulacije, kadar ni na razpolago ustreznega koncentrata

Smernice so navedene v poglavju koncentradi faktorjev strjevanja krvi.

- izmenjava plazme pri novorojenčkih s hudo hemolizo ali hiperbilirubinemijo

Izmenjalno transfuzijo pri novorojenčkih izvajamo z uporabo koncentrata eritrocitov in plazme. Zaradi tveganja za prenos imunokompetentnih celic in možnega pojava po-transfuzijske bolezni presadka proti gostitelju (angl. graft versus host disease; GVHD) pri imunsko nezrelem novorojenčku je potrebno, če ne uporabljamo SDP, plazmo obsevati.

- izventelesna membranska oksigenacija (angl. extracorporeal membrane oxygenation; ECMO)

Pri majhnih novorojenčkih obstaja diskrepanca med volumnom krvi in polnitvenim volumnom oksigenatorja, zaradi česar je potrebna predhodna polnitev oksigenatorja ne le s koncentriranimi eritrociti, pač pa tudi s plazmo.

Britanski komite (9) za standarde v hematologiji (angl. British Committee for Standards in Haematology; **BCSH**) razdeli indikacije za uporabo plazme v definitivne in pogoje (tabela 1)

Tabela 1: Indikacije za uporabo plazme, ki jih je podal BCSH

Definitivne indikacije

1. Nadomeščanje pomanjkanja posameznih koagulacijskih faktorjev, kadar specifičnega koncentrata ni na voljo
2. "Izničenje" učinka peroralnih antikoagulantov: prednost imajo koncentradi protrombinskega kompleksa
3. pomanjkanje vitamina K: prednost imajo koncentradi protrombinskega kompleksa
4. DIK – kadar so prisotni klinični znaki akutne krvavitve
5. TTP
6. Podedovana pomanjkanja inhibitorjev koagulacije (antitrombin III, protein C, protein S), kadar specifičnega koncentrata ni na voljo
7. Pomanjkanje C1 esteraznega inhibitorja, kadar specifičnega koncentrata ni na voljo

Pogojne indikacije

1. Masivne transfuzije s porušenjem koagulacijskih testov
2. Jetrne bolezni – če obstajajo abnormalnosti koagulacije in klinična krvavitve
3. Uporaba zunajtelesnega krvnega obtoka – ob dokazani koagulacijski abnormnosti, ki ni posledica uporabe heparina*
4. Specifične pediatrične indikacije – običajno sepsa z/brez DIK-a**

* krvavitve so pogost zaplet posegov na odprtem srcu pri katerih uporabljajo zunajtelesni srčni obtok in dolgo so smatrali, da je pridobljena okvara trombocitov poglavitni hemostatski defekt po teh posegih. Danes je znano, da kljub uporabi visokih doz heparina med zunajtelesnim srčnim obtokom nastopi aktivacija koagulacije in fibrinolitičnega sistema. Presejalni koagulacijski testi so pogosto porušeni, vendar ni korelacije med abnormalnimi laboratorijskimi vrednostmi in kliničnimi krvavitvami (10), ki so pogosto povezane s pretirano aktivacijo fibrinolitičnega sistema, česar pa presejalni testi ne odražajo. V splošnem se zdi, da je koncentracija koagulacijskih faktorjev zadostna za vzpostavitev hemostaze (10-12) in zdi se (13), da imajo pri zdravljenju tovrstnih krvavitvev antifibrinolitični agensi prednost pred plazmo.

** za uporabo plazme pri otrocih starejših od 6 mesecev večinoma veljajo enake smernice kot za odrasle (do te starosti serumska raven koagulacijskih faktorjev in naravnih inhibitorjev koagulacije večinoma že doseže vrednosti odraslih). Zaradi manjše koncentracije nekaterih faktorjev strjevanja in inhibitorjev koagulacije pri otrocih mlajših od 6 mesecev, v stanju akutne krvavitve ali DIK-a hitreje nastopi pomanjkanje teh faktorjev in se nekoliko bolj zgodaj odločamo za njihovo nadomeščanje s plazmo, vendar je nujna klinična presoja in ustrezno laboratorijsko spremljanje, čeprav je tolmačenje rezultatov koagulacijskih testov pri otrocih mlajših od 6 mesecev pogosto težko.

Svoje smernice (7) je leta 1997 podalo tudi kanadsko združenje (angl. Canadian Medical Association; CMA) in se bistveno ne razlikujejo od zgoraj opisanih.

V poznejši prospektivni študiji (14) o uporabi FFP na podlagi smernic, ki jih je podala CMA ugotavljajo, da je pogostost neustrezne uporabe FFP (45%) približno enaka kot v predhodno objavljenih študijah (kjer je znašala od 10% -73%) (15-18). Najpogostejša stanja za katera so smatrali, da je bila uporaba plazme nepotrebna prikazuje tabela 2.

Tabela 2: stanja pri katerih je bila plazma uporabljena po nepotrebnem

Aktivna krvavitev/priprava na nujen operativen ali drug invaziven poseg pri z INR ali PČ (sec) $\leq 1,5 \times$ normale
Koagulopatija brez kliničnih znakov krvavitve
Aktivna krvavitev z normalnim profilom koagulacije
Aktivna krvavitev brez znanega profila koagulacije
Priprava na manjše posege pri bolniku z jetrno boleznijo in INR $\leq 2,0$
"Izničenje" učinka peroralnih antikoagulantov v odsotnosti kliničnih znakov krvavitve

2. Kontraindikacije za zdravljenje s plazmo

- prirojeno pomanjkanje imunoglobulinov A razreda
- dokazana intoleranca (hude alergične reakcije na plazmo ali njene komponente)

3. Neugodni učinki zdravljenja s plazmo

- vročinske reakcije se pojavljajo pri manj kot 1% bolnikov, ki prejmejo transfuzijo plazme in pri do 10% bolnikov podvrženih postopku izmenjave plazme
- blage alergične reakcije, kot je koprivnica se pojavljajo pri 1% bolnikov. Pogostost hudih alergičnih reakcij in anafilaktičnih reakcij znaša manj kot 1 na 100.000
- znaki citratne toksičnosti (parestezije, anksioznost, trzljaji, krči, motnje srčnega ritma) se lahko pojavijo pri hitri transfuziji velikih količin plazme in so skrb vzbujajoče posebej pri novorojenčkih in bolnikih z jetrno boleznijo. Nastanejo zaradi s citratom povzročene hipokalcemije, potrebno je intravensko dajanje kalcija. Ker se citrat metabolizira v bikarbonat se lahko pojavi metabolna alkalozna.
- s transfuzijo povezana okvara pljuč je redko stanje, ki se lahko pojavi po transfuziji FFP, najbrž pa ne po uporabi SDP. Visok titer anti-HLA ali antigranulocitnih protiteles v enoti FFP (v enoti SDP, pripravljene iz plazemskega "poola" so eventuelno prisotna tovrstna protitelesa močno razredčena) preko granulocitne agregacije kompromitirajo pljučno mikrocirkulacijo.
- volumska preobremenitev (večja nevarnost za bolnike z kardiopulmonalnimi boleznimi in ledvičnim popuščanjem)
- hemolitične transfuzijske reakcije lahko nastopijo, če transfundiramo ABO neskladno plazmo in so lahko hude kadar bolnikom s krvno skupino A, B ali AB transfundiramo velike količine plazme krvne skupine O.
- FFP (ne pa SDP) vsebujejo minimalne količine limfocitov, ki lahko pri imunsko oslabljenih bolnikih povzročijo nastanek po-transfuzijske bolezni presadka proti gostitelju (GVHD). Temu se izognemo z uporabo obsevane plazme (30 Gy).
- tveganje prenosa virusnih povzročiteljev bolezni
- bolniki s hudim prirojenim pomanjkanjem faktorjev strjevanja lahko po transfuziji plazme razvijejo nevtralizirajoča protitelesa, inhibitorje proti manjkajočim proteinom

Indikacije za in nevarnosti zdravljenja s koncentratami faktorjev strjevanja krvi

Zgodnja 80. leta so prinesla spoznanje, da koncentratni faktorjev, pripravljene iz plazme tisočih dajalcev, prenašajo viruse hepatitisa in virus človeške imunske pomanjkljivosti (HIV) ter tako lahko povzročajo resne in/ali kronične bolezni okužbe z virusom HIV, hepatitis B in hepatitis C.

V zadnjih dveh desetletjih so razvili metode, s katerimi inaktivirajo viruse, ki so ušli presejalnim testom plazme dajalcev in se uporabljajo tudi pri izdelavi visoko prečiščenih koncentratov iz krvne plazme. Te metode so izrazito zmanjšale nevarnost prenosa okužbe s krvjo, niso pa povsem odpravile nevarnosti prenosa parvovirusa B19 ter še nepoznanih dejavnikov okužbe.

Zelo važno je tudi pretehtati nevarnost, da bi koncentrat sprožili pojav inhibitorjev. Kaže, da niti zelo čisti koncentrat, narejeni iz plazme, ali koncentrat, pripravljene z rekombinantno tehniko, niti načini inaktiviranja virusov niso v dokazani zvezi z nastajanjem inhibitorjev (19).

Visoko prečiščeni koncentratni FVIII so odločilnega pomena pri zdravljenju ali preprečevanju krvavitev pri hemofiliji A (HA). Alergične reakcije so redke oziroma izjemne. Pripravek je stabilen na sobni temperaturi in je idealen za uporabo na domu. Že pripravljen koncentrat v plastični brizgalki je stabilen na temperaturi 20 do 23°C več kot teden dni (20), zato se lahko uporablja v nepretrgani infuziji. Na trgu so tudi rekombinantni koncentratni FVIII.

Pri lahki obliki HA in pri simptomatskih prenašalkah HA, če je le mogoče, uporabljamo derivat vazopresina, desmopresin (DDAVP). Je učinkovit, varen, ga je dovolj na trgu in je poceni.

Neaktivirani (PCC) oziroma aktivirani (APCC) koncentracije protrombinskega kompleksa, to je koncentracije, ki vsebujejo faktorje II, VII, IX in X, so uspešni pri visoki koncentraciji oziroma visoki odzivnosti inhibitorjev za FVIII/IX v 48 do 64% (21). Slaba lastnost njihove uporabe je v tem, da je učinek na hemostazo nepredvidljiv, da je trajanje učinka negotovo, da ne moremo laboratorijsko spremljati učinkovitosti hemostaze, ker ni testov za oceno učinkovitosti in da obstaja nevarnost tromboze pri uporabi velikih in pogostih odmerkov. Pri analizi objavljenih primerov tromboze ali DIK-a pa je bilo jasno, da so se ti zapleti pojavili le pri dajanju zelo visokih odmerkov PCC ali APCC, ki so često presegle 200 in celo 300 E/kg/dan, nikoli pa pri odmerjanju manj kot 100 E/kg/dan (22). Tvrstne težave s strjevanjem krvi lahko poveča istočasna uporaba antifibrinolitičnih zdravil, kot sta Cyclocapron ali Amicar (23), ki ju smemo dati 12 ur po vbrizganju koncentrata protrombinskega kompleksa (24). Ti koncentracije vsebujejo majhne količine FVIII in večje količine FIX, zato lahko tudi sprožijo novo nastajanje inhibitorjev za FVIII pri hemofiliji A ali za FIX pri hemofiliji B (23). Hranijo se lahko na sobni temperaturi in so stabilni. Po pripravi jih moramo uporabiti v 3 dneh (20), redko povzročijo alergično reakcijo in se jih lahko uporablja pri samozdravljenju. Pri bolnikih z inhibitorji za FVIII/IX pa je dokazano bolj učinkovit *aktivirani rekombinantni FVII* (25).

Če so uporabljali PCC pri bolnikih brez hemofilije npr. pri kirurških posegih, pri velikih poškodbah z obilno krvavitvijo, pri težki motnji delovanja jeter ali pri novorojenčkih, pri katerih so jetra nezrela, so večkrat poročali o pojavu globoke venske tromboze, pljučne embolije in DIK-a. Za preprečitev teh težav se priporoča dodatek 5-10 enot heparina na mililiter že pripravljenega koncentrata (26).

Visoko prečiščen koncentrat FIX iz plazme ali pa *rekombinantni FIX* je zdravilo izbire za zdravljenje ali preprečitev krvavitev pri HB.

Pomanjkanja drugih faktorjev strjevanja krvi so po pogostosti precej redkejša kot vWB, HA in HB. Prenašajo se običajno preko avtosomnih genov. Težave s krvavitvami imajo praviloma le homozigoti. Težko pomanjkanje FXII se običajno odkrije naključno zaradi podaljšanega parcialnega tromboplastinskega časa. Bolniki s težkim pomanjkanjem ali strukturno nepravilnostjo fibrinogena, protrombina, FV, VII, X ali XIII, pa čezmerno krvavijo (26). Pri bolnikih s pomanjkanjem faktorja XI nagnjenost k krvavitvi bolj variira kot pri HA ali HB (27).

Koncentrat FVII iz plazme je dosegljiv in je primeren za bolnike s prirojenim pomanjkanjem FVII. Pri nas se še ne uporablja.

Od leta 1984 izdelujejo v Veliki Britaniji (Oxford), od leta 1993 pa v Franciji *koncentrat FXI*. V Nemčiji pa je na voljo tudi koncentrat FXIII. Ker pa je razpolovna doba FXIII okoli 6 dni je mogoče s preventivno uporabo 1 do 2 vrečk plazme enkrat mesečno pri bolniku preprečiti težave (26).

Uporaba koncentrata FXI je povezana s tveganjem za nastanek trombemboličnih komplikacij. Dodatek heparina (10 E/ml) je rešil ta zaplet. Zato je od leta 1993 naprej dodan koncentratu. Toda vseeno se je pri 4 bolnikih starih 61 do 85 let in z že obstoječo srčnožilno boleznijo pojavila tromboza. Zato pri nevarnosti za pojav tromboze svetujejo uporabo SDP (27). Relativno dolga razpolovna doba FXI omogoča enkrat dnevno dajanje plazme v odmerku 20 ml/kg, pri zmernem pomanjkanju FXI uporabimo plazmo le kadar z uporabo drugih hemostatikov (fibrinska lepila, anti-fibrinolitiki, dezmozpresin) ne uspemo zaustaviti krvavitve.

Za bolnike s *pomanjkanjem tistih faktorjev, za katere ni na razpolago koncentratov*, se uporablja *plazma*. Vendar se tudi ob priporočenem največjem odmerku dvigne koncentracija strjevalnega faktorja krvi za manj kot 20 E/ml. Mlad, vitek bolnik z normalnim delovanjem srca in pljuč pa lahko prenese v eni uri tudi 18 ml plazme na kg TT. V primeru, da je potrebno doseči visoko koncentracijo faktorja strjevanja krvi, lahko dajemo svežo zmrznjeno plazmo v obliki izmenjalne plazmafereze, da se izognemo volumski preobremenitvi. Plazma naj bo virusno inaktivirana (26). Pri nas se še ne uporablja.

Pri DIK-u je znižana koncentracija AT, naravnega inhibitorja trombina. Pojavi se tudi motnja v sistemu inhibitorjev proteina C/proteina S. Uspešno so uporabili koncentrat AT in proteina C pri DIK-u. *Koncentrat AT* uporabimo pri hudem DIK-u z znaki večorganske odpovedi (28,29,30), uporaba *koncentrata proteina C* je zaenkrat omejena le na uporabo v okviru kliničnih študij (31). Manjkajoče inhibitorje koagulacije lahko pri teh bolnikih nadomeščamo tudi s plazmo. Kljub temu pa je uporaba plazme pri teh bolnikih upravičena le če aktivno krvavijo (7,8), pred načrtovanim invazivnim posegom ali pri velikem tveganju za nastanek krvavitve (1,7,8). Za uporabo plazme se odločamo previdno, ker lahko dodatno aktivira sistem koagulacije krvi in poslabša stanje bolnika (8).

Zaključek

Nadomeščanje plazemskih proteinov, tako aktivatorjev kot zaviralcev strjevanja krvi je možno s plazmo in koncentratih teh faktorjev. Za nadomeščanje s plazmo se odločimo pri stanjih s pomanjkanjem več faktorjev in kadar ni na voljo ustreznega koncentrata s katerim bi lahko nadomestili manjkajoči faktor/faktorje. V nasprotnem primeru uporabimo ustreznih virusno inaktiviran iz plazme pridobljen ali rekombinantni koncentrat. Pri zdravljenju diseminirane intravaskularne koagulacije se za uporabo plazme odločamo previdno (kadar bolnik aktivno krvavi, pred načrtovanim invazivnim posegom, če smo predhodno laboratorijsko dokazali pomembno koagulacijsko motnjo in ev. pri visokem tveganju za pojav krvavitve). Pri težkem stanju z večorgansko odpovedjo in visoko pričakovano umrlivostjo uporabimo koncentrat AT. Plazma ni primerna za zdravljenje hipovolemije, hipoproteinemije in stanj imunske pomankljivosti.

REFERENCE:

1. Hellstern P, Muntean W, Schramm W s sod. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thrombosis Research* 2002; 107: S53-57.
2. Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency removal of anticoagulation after cerebral hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 1992; 23: 972-7.
3. Makris M, Greaves M, Phillips WS s sod. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 477-80.
4. Pindur G, Mörsdorf S. The use of prothrombin complex concentrates in the treatment of hemorrhages by oral anticoagulation. *Thromb Res* 1999; 95: S57-61.
5. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL s sod. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000; 14: 458-61.
6. Presidency of the European Union /Federal Ministry of Health/Commission of the European Communities. Blood safety in the European community: an initiative for optimal use. Wildbad Kreuth: Conference Proceedings 1999, Syllabus-Fresh frozen plasma: p. 12-7. p 40-3, p 69-71 p 119-26.
7. Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156 (Suppl 11): S1-S24.
8. Riewald M, Riess H. Treatment options for clinically recognized disseminated intravascular coagulation. *Sem Thromb Hemost* 1998; 24: 53-59.
9. Contreras M, Ala FA, Greaves M s sod. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Transfusion Medicine* 1992; 2: 57-63.
10. Gelb A, Roth R, Levin J s sod. Changes in blood coagulation during and following cardiopulmonary bypass, lack of correlation with clinical bleeding. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 87-99.
11. Woodman R, Harker L. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990; 76: 1680-97.
12. Milam J, Austin S, Martin R s sod. Alteration of coagulation and selected clinical chemistry parameters in patients undergoing open-heart surgery without transfusions. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 155-62.
13. Vander Salm T, Ansell J, Okike O s sod. The role of epsilon-aminocaproic acid in reducing bleeding after cardiac operation: a double blind randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 538-40.
14. Luk C, Eckert KM, Barr R s sod. Prospective audit of the use of fresh frozen plasma, based on Canadian Medical Association transfusion guidelines. *CMAJ* 2002; 166: 1539-40.
15. Blumberg N, Laczin J, McMican A s sod. A critical survey of fresh frozen plasma use. *Transfusion* 1986; 26: 511-3.
16. Jones HP, Jones J, Napier JA s sod. Clinical use of FFP: results of a retrospective process and outcome audit. *Transfus Med* 1999; 8: 37-41.
17. Brien WF, Butler RJ, Inwood MJ. An audit of blood component therapy in a Canadian general teaching hospital. *CMAJ* 1989; 140: 812-5.
18. Mozes B, Epstein M, Ben Bassat J s sod. Evaluation of the appropriateness of blood and blood product transfusion using preset criteria. *Transfusion* 1989; 29: 473-6.
19. Berntorp E. Factor VIII concentrates. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. *Hemophilia*. 1st ed Chapman in Hall, 1997: 181-92.
20. Martinowitz U, Schulman S. Continuous infusion of coagulation products. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 1:471-8.
21. Lusher JM, Blatt PM, Penner JA. Autoplex vs Proplex: a controlled double blind study of effectiveness in acute hemarthrosis in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Blood* 1983; 62: 1135-8.
22. Leissing CA. Use of prothrombin complex concentrates and activated prothrombin complex concentrates as prophylactic therapy in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl 3): 25-32.
23. Dimichele DM. Inhibitors in haemophilia: a primer. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1): 38-40.
24. Inhibitor subcommittee of the association of hemophilia clinic directors of Canada. Suggestions for the management of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1): 52-59.
25. Teitel JM. Recombinant factor VIIa versus aPCCs in haemophiliacs with inhibitors: treatment and cost considerations. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl. 3): 43-49.
26. Kasper CK. Hereditary plasma clotting factor disorders and their management. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1):13-27.
27. Bolton-Maggs PHB. Factor XI deficiency and its management. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1): 100-109.
28. White B, Perry D. Acquired antithrombin deficiency in sepsis. *British Journal of Haematology* 2001; 112: 26-31.
29. Bick RL. Disseminated Intravascular Coagulation: A Review of Etiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management: Guidelines for Care. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2002; 8: 1-31.
30. De Jonge E, van der Poll T, Kesecioglu J. Anticoagulant factor concentrates in disseminated intravascular coagulation: Rationale for the use and clinical experience. *Sem Thromb Hemost* 2001; 27: 776-74.
31. Bernhard GR, Vincent JL, Laterre PF s sod.. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.