

## FAKTORJI STRJEVANJA KRVI

Majda Benedik-Dolničar

### Izveček

Pri bolnikih s hemofilijo ter težko obliko von Willebrandove bolezni (vWB) brez inhibitorjev zagotavljamo hemostatsko raven manjkajočih faktorjev strjevanja krvi z nadomeščanjem manjkajočih faktorjev, pri lahki obliki hemofilije A in vWB tipa I pa z DDAVP (desmopresinom). Zato kirurški poseg, ki ga vodi izkušen tim strokovnjakov, danes praviloma poteka brez zapletov glede hemostaze in zanj veljajo enake indikacije in enaka načela vodenja ob in po operaciji kot pri ljudeh brez motenj strjevanja krvi. Pred operacijo prejme bolnik ustrezen odmerek koncentrata oziroma DDAVP, po operaciji pa vzdržujemo želeno koncentracijo FVIII/IX z nepretrgano infuzijo ustreznega koncentrata.

Poškodbe predvsem glave so pri tej skupini bolnikov še vedno velik zaplet. Vedno bolj pa postaja jasno, da velikokrat krvavitev v glavo ni povezana s poškodbo in da se pogosteje pojavlja pri okuženih s HIV.

Laboratorijska in klinična motnja strjevanja krvi v enoti intenzivne medicine pri ljudeh brez prirojene motnje strjevanja krvi napoveda čezmerno krvavitev in višjo stopnjo umrljivosti v primerjavi s tistimi, ki te motnje nimajo.

### Uvod

V 50. letih se je za nadomeščanje faktorjev strjevanja krvi uporabljala sveža kri, kasneje plazma, leta 1965 pa je Judith Pool odkrila krioprecipitat, koncentrat FVIII in vWF. Uporabljal se je za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri hemofiliji A, kasneje pa tudi pri vWB.

V 70. letih, ko so bili na razpolago srednje prečiščeni koncentrirani pripravki faktorjev VIII/IX (FVIII/IX) strjevanja krvi in s širokim uvajanjem zdravljenja začetnih krvavitev in zlasti zdravljenja na domu je obravnava hemofilije postala uspešen primer sekundarnega preprečevanja kronične bolezni. Na nesrečo pa so zgodnja 80. leta prinesla spoznanje, da koncentradi faktorjev, pripravljani iz plazme tisočev dajalcev, prenašajo viruse hepatitisa in virus človeške imunske pomankljivosti (HIV). 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 krvi. Te metode so izrazito zmanjšale nevarnost prenosa okužbe s krvjo, niso pa povsem odpravile nevarnosti prenosa parvovirusa B19 in virusa hepatitisa A ter še nepoznanih dejavnikov okužbe. Izdelava rekombinantnih faktorjev z DNK tehnologijo pa je še pospešila razvoj obravnave hemofilije in sorodnih motenj strjevanja krvi.

Pri bolnikih s hemofilijo ter težko obliko vWB zagotavljamo hemostatsko raven manjkajočih faktorjev strjevanja krvi z nadomeščanjem, pri lahki obliki hemofilije A in vWB tipa I pa praviloma z DDAVP (desmopresinom).

Še vedno pa lahko nastopijo težave pri obravnavi bolnikov s hemofilijo, če pravilno ne postopamo predvsem ob poškodbah in pri pripravi na operativni poseg ter pri vodenju nadomestnega zdravljenja med in po operativnem posegu.

### Operacija

Pri hemofiliku in bolniku s vWB brez inhibitorjev veljajo enake indikacije za operacijo in enaka načela vodenja ob in po operaciji kot pri ljudeh brez motenj pri strjevanju krvi, ker kirurški poseg danes praviloma poteka brez zapletov glede hemostaze.

Vendar je za uspeh operacije nujno sodelovanje med kirurgom, anesteziologom, hematologom, zdravstvenimi delavci v laboratoriju in v ustanovi za transfuzijo krvi, osebjem operacijske dvorane in negovalnim osebjem oddelka ter fizioterapije. Poseg torej zahteva usklajeno delovanje vrste izkušenih strokovnjakov, zato morajo biti bolniki s hemofilijo operirani, če je le mogoče, v centru za hemofilijo v Ljubljani. Le tu so vsi strokovnjaki seznanjeni s sodobnim zdravljenjem te bolezni. Če je neka bolezen redka, je zdravljenje omejeno na določeno število centrov oziroma v tako majhni državi, kot je Slovenija, na en center, ki je v Ljubljani. Tako zdravniki dobijo izkušnje, ker se primeri koncentrirajo in center postane mesto, ki nudi odlično oskrbo in za bolnike boljši uspeh zdravljenja (1).

V primeru *nujne* operacije se mora kirurg posvetovati z odgovornim hematologom in nato še skupaj oceniti nujnost takojšnjega posega. Če je poseg neodložljiv in mora biti napravljen pred premestitvijo v Center v Ljubljani, se kirurg, anesteziolog in odgovorni hematolog dogovorijo o bolusnem odmerku pred operacijo, o nastavitvi hitrosti nepretrgane infuzije ustreznega koncentrata in o premestitvi naslednjega dne.

Pred *načrtovano* operacijo je treba pri bolniku oceniti pojavljanje dosedanjih krvavitev, predvsem pri kirurških in stomatoloških posegih. Pozanimati se moramo o jemanju zdravil v zadnjem času in o alergičnih reakcijah. Nesteroidna zdravila za lajšanje bolečin mora hemofilik prenehati uživati vsaj dva dneva pred operacijo, Aspirina oz. drugih zdravil z acetilsalicilno kislino pa itak ne smejo uživati. Preveriti moramo, ali so prisotna protitelesa za virus človeške imunske pomanjkljivosti (HIV) in virusa hepatitisa B in C (HBV, HCV) zaradi ustreznih varovalnih postopkov, ne pa kot izključitveni dejavnik za poseg. Naredimo biokemični profil ter pregledamo urin. Pred operacijo moramo pri hemofiliku obvezno izključiti inhibitorje, to so protitelesa, ki onesposobijo aktivnost danega koncentrata faktorja krvi.

Če ima bolnik kronično slabokrvnost, ki za hemofilijo ni tipična, ker je čezmerno izgubljal kri pri prejšnjih operacijah kljub ustreznemu nadomestnemu zdravljenju ali če pogosteje krvavi iz sluznic nosu, sečil, prebavil, izvedemo pri bolnikih pred operacijo še oceno zapiralnega časa (ZČ) s testnim sistemom PFA-100 (platelet function analyzer - analizator funkcije trombocitov). PFA-100 je sistem, ki in vitro meri delovanje trombocitov (Tr) v krvi, odvzeti z dodatkom Na citrata ter simulira primarno hemostazo po poškodbi majhne žile. Sestavljajo ga instrument, kontroliran s sistemom, ki obdeluje podatke, in testni celici. Kontrolirano stimuliranje Tr s kolagenom, dodatno še na eni celici z 10 µg adrenalina (Kol/Adr), na drugi pa z 50 µg ADP (Kol/ADP), povzroči prilepljanje in zlepljanje Tr. Nastane trden trombocitni čep, ki na koncu zapre odprtino v testnem sistemu. Čas, ki je potreben za ta dogodek, pa imenujemo zapiralni čas (2). Pred uvedbo ZČ se je uporabljal v te namene čas krvavitve po metodi Ivy. V študiji 44 bolnikov s vWB, to je najpogostejše prirojene motnje primarne hemostaze, je bil ZČ občutljiv v 95,5%, čas krvavitve Ivy pa le v 59,1%. Ta razlika je bila predvsem očitna pri lahkih oblikah vWB (3).

### **Načrtovanje elektivne operacije**

Operacijo je potrebno načrtovati precej prej kot običajno. Kirurg ter odgovorni hematolog se morata dogovoriti o obsežnosti in vrsti samega posega (mali ali veliki kirurški poseg), o možnih zapletih pri bolnikih brez motnje strjevanja krvi in o pričakovanem času zacelejenja rane. Koristno se je tudi pogovoriti o možnosti združitve npr. dveh načrtovanih posegov. Upoštevati moramo, da mora biti odgovorni hematolog v stalni pripravljenosti med posegom in ves čas do zacelejenja rane in ravno tako laboratorijski delavec. Kirurga tudi obvestimo, da se operacije ne sme odlagati zaradi organizacijskih vzrokov, če je bolnik že prejel predvideni odmerek ustreznega faktorja strjevanja krvi. Vsekakor mora biti pred operacijo zagotovljena celotna predvidena količina ustreznega koncentrata. Osebe moramo seznaniti, da se vzorci krvi za določanje ravni FVIII/IX jemljejo iz žile, v katerih ni heparina. Kri odzamemo v antikoagulantno epruveto s citratom. Vzorci krvi morajo biti na ledu prenešeni takoj v ustrezni laboratorij in določitev mora biti narejena čimprej.

Zelo pomembno je, da zaradi sledljivosti vodimo natančno dokumentacijo o vsakem odmerku koncentrata (beležimo število enot), ki ga bolnik dobi, vključno z navedbo številke serije.

Med okrevanjem mora hemofilik razgibavati vse nepoškodovane sklepe in mišice. Zaradi neaktivnosti se namreč že po enem tednu začnejo pojavljati samodejne krvavitve. Te krvavitve pa težko obvladamo samo z nadomestnim zdravljenjem.

Večinoma lahko dajemo FVIII/IX z enkratnim ali večkratnim dajanjem (v bolusu). Kadar pa potrebujemo določeno raven FVIII/IX štiri dni ali dlje, se je bolje odločiti za nepretrgano infuzijo kot pa za občasna dajanja FVIII/IX.

### Nepretrgana infuzija koncentrata

Pred operativnim posegom (30 do 60 minut) bolnik prejme tako velik odmerek koncentrata FVIII/IX v bolusu, da se doseže pred veliko operacijo aktivnost FVIII/IX v plazmi 0,8 E/ml, pred malim operativnim posegom pa 0,5 E/ml (Tab 1). V primeru nepričakovano dolge operacije ali neobičajno velike izgube krvi bolnik prejme med posegom še dodatni odmerek FVIII/IX. Farmakokinetična raziskava testnega odmerka FVIII/IX pred operacijo ni potrebna. Takoj po končani operaciji bolniku nastavimo nepretrgano infuzijo ustreznega koncentrata, ki teče ves čas do zaceljenja rane. Ta način je najbolj varen za bolnika, hkrati pa enostavnejši in za družbo cenejši. Dajanje koncentrata v obliki bolusa ima to nevarnost, da so doseženi visoki vrhovi koncentracij in nevarno nizki padci. Potrebno je le določeno sodelovanje bolnika, da ne prekine infuzije. Edini možni zaplet te metode je tromboflebitis na mestu infuzije, verjetno zaradi lokalnega učinka visokih koncentracij FVIII/IX. Ta zaplet lahko enostavno preprečimo z dodatkom majhnih količin heparina (4E/ml) v že pripravljene koncentrat, kar pa ne poveča tveganja za krvavitve.

Tab. 1. Približni dvig aktivnosti FVIII in FIX v % pri odmerjanju koncentrata v višini 1 E/kg telesne teže.

Telesna teža (kg)	Dvig aktivnosti FVIII (%)	Dvig aktivnosti FIX (%)
pod 30	1	1
30 - 60	1,5	1
nad 60	2,0	1

Tabela prikazuje, da je treba pri odmerjanju FVIII upoštevati pričakovani dvig aktivnosti tudi glede na razred, v katerega se uvršča telesna teža bolnika, pri FVIII pa ne. Raven FVIII/IX izražamo v odstotkih normalne vrednosti ali v številu enot na prostorninsko enoto krvi (30 % = 30 E/dl = 0,30 E/ml).

Infuzijsko hitrost prvega dne računamo po formuli:

infuzijska hitrost (E/kg/h) = očistek (ml/kg/h) x zelena koncentracija FVIII (E/ml)(8),

pri čemer znaša očistek FVIII iz plazme za starost nad 12 let 4 ml/kg/h in 5 ml/kg/h za otroke, mlajše od 12 let, zelena vzdrževalna raven FVIII pa 0,5 E/ml (8). Pred leti pa so se ravnali po izkustvenem pravilu, da zagotavlja zelena koncentracija FVIII 0,5 E/ml infuzijska hitrost FVIII 2 E/kg/h (4,5,6).

Ker pa je očistek med nepretrgano infuzijo za 25% manjši kot po enkratnem odmerku, je dovolj, če prvi dan pri hemofiliji A upoštevamo očistek 3 E/ml/h pri odraslih in 4-5 pri otrocih (8). Pri hemofiliji B pa se upošteva, da 7,5 E FIX/kg/h vzdržuje raven FIX 1 E/ml (4).

Naslednje dni se infuzijska hitrost prilagaja dnevno izračunanemu očistku FVIII/IX po prej navedeni formuli, FVIII/IX v plazmi bolnika pa se določa le enkrat dnevno. Zelena vzdrževalna koncentracija FVIII/IX je pri veliki operaciji 0,5 E/ml prvi teden in 0,3 E/ml drugi teden, pri manjši pa ves čas 0,3 E/ml (5).

Hematolog spremlja raven FVIII/IX v ustreznih presledkih. Praviloma zadostuje po prvem dnevu le enkrat dnevno določanje ravni FVIII/IX. Po ortopedskih operacijah

nadaljujemo z nadomeščanjem FVIII/IX še med rehabilitacijo, kajti znane so kasne krvavitve ob fizioterapiji.

### **VonWillebrandova bolezen**

Samo pri približno 20% bolnikov s vWB, ki so neodzivni na DDAVP, so zdravilo izbora koncentradi FVIII-vWF, sicer pa DDAVP. Pri načrtovanju nadomestnega zdravljenja upoštevamo, da ena enota FVIII/kg dvigne koagulantno aktivnost FVIII (FVIII:C) za 0,02-0,04 E/ml, aktivnost vWF, to je ristocetinskega kofaktorja vWF pa za pribl. 0,02 E/ml (7).

Za veliko operacijo je potreben odmerek FVIII (koncentrati so opremljeni z navedbo vsebnosti FVIII: C) 50 E/kg pred operacijo in nato enkrat na dan ali vsak drugi dan 40-60 E/kg do zaceljenja rane (odvisno od tipa operacije), da vzdržujemo FVIII nad 0,50 E/ml. Za malo operacijo pa zadostujejo odmerki 30-50 E/kg pred operacijo in nato dnevno oziroma vsak drugi dan do zaceljenja rane za vzdrževanje koncentracije FVIII > 0,30 E/ml. Ker je razpolovna doba FVIII pri vWB daljša kot pri hemofiliji (24 do 26 proti 12 do 14 ur), je enkrat dnevno odmerjanje koncentrata običajno dovolj. Zadostuje, če določamo le FVIII:C in to prvi dan na 12 ur, nato pa vsakih 24 ur. Kontroliranje časa krvavitve (ČK) oziroma ZČ ni potrebno, saj se običajno ne normalizira, ker koncentrati ne vsebujejo funkcionalno popolnoma normalnega vWF. Kljub temu se tudi velike operacije izvedejo uspešno. Redko pa kljub nadomestnemu zdravljenju pride do krvavitve in če ČK/ZČ ostane podaljšan, damo še koncentrat Tr v odmerku  $4-5 \times 10^{11}$  takoj po odmerku FVIII-vWF koncentrata, kajti Tr bolnikov s tipom 3 vWB nimajo vWF v trombocitih (8).

### **DDAVP**

Pri operaciji bolnikov z lažjo hemofilijo A in pri vWB tipa I uporabljamo, če je le mogoče, DDAVP, ki ne prenaša virusov, je poceni in ga je na trgu dovolj. Uporaba DDAVP je odvisna od dviga ravni FVIII:C in vWF pri posamezniku, od potrebnega dviga FVIII:C pred in po operaciji in od časa, ko je potrebna zvišana raven FVIII:C. Po 30-minutni i.v. infuziji 50-100 ml fiziološke raztopine z DDAVP v odmerku  $0,3 \mu\text{g/kg}$  se poveča koncentracija FVIII in vWF v plazmi v 30 minutah za 3-do 5-krat in zvišane koncentracije ostanejo vsaj 8 do 10 ur. Bolniki z izhodnimi vrednostmi FVIII/vWF med 0,10 do 0,20 E/ml ali več zanesljiveje dosežejo dovolj visoke ravni faktorjev za hemostazo. Infuzijo lahko ponavljamo vsakih 12 do 24 ur, če je potrebno.

Večina bolnikov z lahko hemofilijo A po ponovljenih odmerkih DDAVP postane manj odzivna, pri vWB tipa I pa je tahifilaksija manj pogosta in izrazita (8).

Čeprav je DDAVP močan antidiuretik, zadrževanje vode ni problem. Antidiuretični učinek enega hemostatskega odmerka traja 24 ur. Če odmerke ponavljamo pri odraslih, omejimo vnos tekočine na 1500-2000 ml dnevno in kontroliramo koncentracijo natrija. Če dajemo DDAVP pri operacijah otrokom, mlajšim od 2 let, jim omejimo tekočino na 3/4 potrebne vzdrževalne tekočine ali manj in nadziramo elektrolite ter osmolalnost seruma prvih 24 ur. Ponavljajočih se odmerkov se pri otrocih mlajših od 2 let in pri starejših od 65 let izogibamo (7). Pri otrocih s vWB tipa I koncentracija FVIII/vWF zadovoljivo poraste tudi po DDAVP odmerku  $0,2 \mu\text{g/kg}$  (9).

Opisano je, da DDAVP tudi pri bolnikih z hemofilijo B značilno skrajša parcialni tromboplastinski čas (PTČ). Koncentracija FIX se dvigne le 1,4-krat, poraste pa koncentracija FVIII za 3-do 4-krat, vWF:Ag 2.5-krat in 5-krat se poveča aktivnost vezave vWF na kolagen. Zato se lahko po oceni učinkovitosti s testiranjem uporablja tudi pri bolnikih s srednjo in lahko hemofilijo B za preprečitev krvavitev ob manjših operativnih posegih (10).

## Inhibitorji

Pojav inhibitorjev, to je protiteles IgG, ki zavirajo delovanje FVIII/IX, je najresnejši zaplet zdravljenja hemofilije. Pojavijo se pri težki hemofiliji A v 10 - 15 %, pri težki hemofiliji B pa v 3 - 5 % (11, 12), največkrat v prvih letih zdravljenja. Opisan pa je tudi pojav inhibitorjev v 10 do 15% bolnikov z vWB tipa 3 (8). Pri bolniku z inhibitorji moramo vedno skrbno pretehtati prednosti operacije pred potencialno nevarnostjo krvavitve, predvsem kasne krvavitve zaradi anamnestičnega porasta koncentracije inhibitorjev.

Prisotnost inhibitorjev klinične slike hemofilije ne spremeni. Nanje pomislimo, če je nadomestno zdravljenje neuspešno, kajti že prisotnost I Bethesda enote (BE) inhibitorja/ml zmanjša koncentracijo FVIII za polovico. Zdravljenje akutnih krvavitev je tedaj odvisno od koncentracije inhibitorjev in od odzivnosti koncentracije inhibitorjev na koncentrat. Pri nizki koncentraciji in nizki odzivnosti na nadomestno zdravljenje koncentracija inhibitorjev nikoli ne preseže 5 BE/ml. Pri visoko odzivnih inhibitorjih pa koncentracija vedno preseže to vrednost (13). Pri bolnikih s koncentracijo inhibitorjev nad 5 BE, je nadomestno zdravljenje s humanim koncentratom F VIII večinoma neučinkovito (14). Pri bolnikih s koncentracijo inhibitorjev do 5 BE je **potreben nevtralizacijski odmerek FVIII 40 IE FVIII/kg TT za vsako BE** (15), za zaželeni dvig koncentracije FVIII pa moramo še prišteti ustrezni odmerek koncentrata FVIII.

Pri hemofilikih z visoko koncentracijo inhibitorjev ali visoko odzivnimi inhibitorji elektivne operacije napravimo le, če imamo na voljo koncentrat aktiviranega rekombinantnega faktorja VII (rFVIIa) NovoSeven, za katerega lahko predvidimo, kako bo deloval v hemostazi. Ta koncentrat deluje le na mestu poškodbe, ko se poveže s tkivnim faktorjem (16); vendar so opisani tudi trombotični zapleti po enkratnih odmerkih rFVIIa (17). Mednarodna odprta študija je dokazala 85-odstotno uspešnost pri 149 krvavitvah, ki so ogrožale življenje in 82-odstotno uspešnost pri 92 kirurških posegih (18). Odmerki 90 µg/kg vsaki 2 do 3 ure, če je klinično potrebno te odmerke ponavljamo, so učinkoviti pri zaustavljanju in preprečitvi krvavitev celo med zahtevnimi kirurškimi posegi. Uporaba tega koncentrata ima prednost pred uporabo neaktiviranega (PCC) in aktiviranega (APCC) koncentrata protrombinskega kompleksa, ker je bolj varen glede prenosa okužbe z virusi in ker ne povzroča težkih anafilaktičnih reakcij, ki se lahko pojavijo pri bolnikih z inhibitorji za FIX.

Slaba stran je visoka cena in kratka razpolovna doba rFVIIa (3 do 4 ure). Temu pa se lahko učinkovito izognemo z nepretrgano infuzijo, ki tudi precej zmanjša porabo rFVIIa (11, 19).

Po enkratnem odmerku 90 µg/kg rFVIIa se koncentracija FVII dvigne na 20 - 30 E/ml. Začetna vzbrst trombina je verjetno odločilna za dobro tvorbo fibrina, kadar je povratna zanka preko FVIII in FIX odsotna. Večinoma pa nato zadostuje vzdrževanje koncentracije FVII na 10 E/ml, če se odstranijo vsi dejavniki tveganja za krvavitev (20). Po operativni vstavitvi umetnega kolka je potrebno vzdrževati raven FVII:C v plazmi na 10 E/ml, v perioperativnem obdobju pa so verjetno potrebne višje ravni F VII:C za preprečitev krvavitev (21).

Formula za izračunavanje hitrosti infuzije rFVIIa je:

infuzijska hitrost (E/kg/h) = očistek(ml/kg/h) x zelena stalna koncentracija FVII (E/ml), pri čemer je očistek za FVII 55 ml/kg/h, zelena koncentracija FVII 12 E/ml, 1 mg rFVIIa pa ima 50000 E.

Mini črpalko lahko napolnimo za 24- do 48-urno infuzijo. Pripravljen rFVIIa je pri sobni temperaturi (25-28°) stabilen vsaj 72 in pri telesni temperaturi vsaj 24 ur. Kakor pri nepretrganih intravenskih infuzijah drugih koncentratov strjevanja krvi, se tudi tu po 1 do 3 dneh pojavi tromboflebitis. Dodatek heparina, ki prepreči tromboflebitis pri nepretrgani infuziji FVIII, pa takoj zmanjša aktivnost FVII za 20 do 30%. Pri nepretrgani infuziji rFVIIa tromboflebitis preprečimo tako, da v isto veno vzporedno teče infuzija fiziološke raztopine s hitrostjo 20 ml/h, kar se bolj pogosto

uporablja (20), ali pa se infuziji rFVIIa doda nizkomolekularni heparin, ki povzroči tvorbo agregatov in zamotnitev, ne zniža pa aktivnosti rFVIIa (20,22). Pri uporabi centralnega venskega katetra pa to ni potrebno, ker hiter pretok krvi prepreči kopičenje visokih koncentracij rFVIIa in lokalni tromboflebitis.

Za preverjanje koncentracije rFVIIa se uporablja enostopenjski strjevalni test za določanje koagulacijske aktivnosti FVII (FVII:C), istočasno pa mora biti skrajšan tudi protrombinski čas (PČ). Vsaj v prvih dneh je torej priporočena kombinacija obeh testov. Moramo pa vedeti, da PČ korelira s koncentracijo FVII:C le do 5 E/ml (20).

Za rFVIIa so dokazali, da učinkovito prepreči krvavitev pri operativnih posegih tudi pri močno znižanem številu Tr, prirojenih motnjah delovanja Tr in da zaustavi krvavitev pri zelo hudih poškodbah (23,24,25).

Pri bolniku s koncentracijo inhibitorjev > 5 BE lahko uporabimo nadomeščanje s humanim ali svinjskim FVIII, vendar le po začasni odstranitvi inhibitorjev s plazmaferezo.

Če vse to ni možno, uporabimo PCC (primer Proplex T, Baxter) oziroma APCC (Feiba Tim 4 Immuno, Baxter) koncentrat protrombinskega kompleksa, to je koncentrat, ki vsebuje faktorje II, VII, IX in X (26). Pri uporabi teh koncentratov je slabo to, 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 ker obstaja nevarnost tromboze pri uporabi velikih in pogostih odmerkov. Pri analizi objavljenih primerov tromboze ali diseminirane intravaskularne koagulacije 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 in nikoli pri odmerjanju manj kot 100 E/kg/dan (27). Te težave s strjevanjem krvi lahko poveča hkratna uporaba antifibrinolitičnih zdravil, kot sta Cyclocapron ali Amicar (28), lahko jih pa dajemo 12 ur po koncentratu protrombinskega kompleksa (29). Ti koncentradi vsebujejo majhne količine FVIII in večje FIX, zato lahko tudi sprožijo novo nastajanje inhibitorjev za FVIII pri hemofiliji A ali za FIX pri hemofiliji B (28). PCC ali APCC pri operaciji uporabljamo v odmerku 75 E/kg v počasni infuziji (ne več kot 100 E/min.) z dodatkom heparina 100 IE/1000 E, pri enem ali drugem koncentratu, za preprečevanje diseminirane intravenske koagulacije. Po operaciji pa nadaljujemo z istim koncentratom v odmerku 75 E/kg/8 ur. Heparin dajemo v stalni infuziji za vzdrževanje podaljšanega trombinskega časa (1,5- do 2-kratna normalna vrednost) (30).

Pri vWB z inhibitorji pa so infuzije koncentratov vWF ne le neučinkovite, ampak tudi nevarne. Lahko namreč povzročijo post infuzijsko življenje ogrožajočo anafilaktično reakcijo zaradi tvorbe imunskih kompleksov. V takem primeru moramo pri nujni operaciji uporabiti zelo visoke odmerke rekombinantnega FVIII v nepretrgani infuziji ali pa rFVIIa (8).

## Poškodbe

Krvaveče rane takoj oskrbimo s kompresijskim povojem. Če je potrebno šivanje, dvignemo koncentracijo FVIII ali FIX na 0,30 E/ml. Ob vsaki poškodbi, kjer je glede na anamnezo možna notranja krvavitev, je potrebno dvigniti koncentracijo FVIII ali FIX vsaj na 0,60 E/ml. Nato se posvetujemo z odgovornim hematologom in če je potrebno vzdrževati nekaj dni stalno zvišano raven FVIII/IX, je najprimerneje uporabiti nepretrgano infuzijo FVIII/IX.

Krvavitev v glavo. Pred okužbo z virusom HIV je bila krvavitev v glavo (KVG) najpogostejši vzrok smrti hemofilika. Pred letom 1982 je bila ta krvavitev večinoma opisana v otroškem obdobju in je bila v 40 do 54 oziroma 65% povezana s poškodbo (31,32). V analizi 3406 hemofilikov s KVG v letih 1995 do 1998 pa so ugotovili, da je dejansko dvakrat pogostejša, kot je bilo opisano dotlej, da se pojavlja pri HIV okuženih več kot 2-krat pogosteje kot pri neokuženih, da narašča število bolnikov, starih prek 20 let in da skoraj v 80% ni povezana s poškodbo.

Vzroka spontani KVG pri HIV bolnikih niso odkrili, vendar so poudarili, da števila Tr, ki se lahko zniža pri teh bolnikih  $< 50 \times 10^9 / l$  niso analizirali. V tej študiji so tudi odkrili relativno velik del hemofilikov z lahko obliko hemofilije A in KVG. Opozorili so, da bi mogoče lahko bilo to povezano s pogostim uživanjem zdravil, ki motijo delovanje Tr, kot so nesteroidna protivnetna zdravila in antihistaminiki (32).

Zelo pomembno je, da hemofilik s KVG prejme ustrezno nadomestno zdravljenje, to je enkratni dvig FVIII/IX na 0,60 E/ml takoj ali najkasneje v šestih urah po poškodbi. V primeru lažje poškodbe in kadar bolnik nima težav, nadaljnje zdravljenje in preiskave niso potrebne. Če pa bolnik bruha ali ima tudi znake spremenjene zavesti oziroma žariščne nevrološke znake, nadaljujemo z nadomestnim zdravljenjem za vzdrževanje FVIII/IX nad 50 %. Nujno moramo preiskati glavo s CT. Če CT ne prikaže krvavitve, vzdržujemo FVIII/IX nad 50 %, dokler težave ne minejo. CT ponavljamo le, če težave ne popustijo oziroma se okrepijo. V primeru s CT dokazane krvavitve v glavo vzdržujemo FVIII/IX nad 50 % praviloma v nepretrgani infuziji 14 dni in se posvetujemo tudi z nevrokirurgom.

Krvavitev v hrbtnjačo ali okolico je zelo redka. Lahko jo sproži na primer lumbalna punkcija brez zaščitnega nadomestnega zdravljenja. Obravnavati jo moramo kot krvavitev, ki nujno zahteva nadomestno zdravljenje. Na to krvavitev nas opozori močna bolečina na možnem mestu krvavitve ter postopna izguba gibljivosti in občutka pod mestom krvavitve. Pridružijo se lahko tudi motnje pri odvajanju (33).

## **Nepričakovane krvavitve**

Avtoprotitelesa se lahko pojavijo proti kateremu koli faktorju koagulacije krvi, vendar najpogosteje proti FVIII. Na to posumimo tedaj, če oseba brez motnje v strjevanju krvi krvavi v kožo in/ali mišice, po posegu ali operaciji. Nadvse pomembna je anamneza, da ločimo prirojeno pomanjkanje od pridobljenega ali od krvavitve zaradi anatomske poškodbe. Opisano je tudi nekaj primerov, ko so inhibitorji za faktorje koagulacije krvi postali očitni šele v obdobju po operaciji. Pri krvavitvah zaradi pojava inhibitorjev za FVIII lahko dajemo visoke odmerke humanega FVIII ali svinjskega FVIII. Če pa je to nadomestno zdravljenje nemogoče zaradi visokih koncentracij inhibitorjev, pride v poštev APCC ali rFVIIa. Zelo pomembna so še pomožna sredstva za zaustavitev krvavitve, kot so antifibrinolitiki, ob spremljajočem vnetju še kortikosteroidi, lokalna namestitve fibrinskih lepil ali trombina. Tudi enostavni fizikalni ukrepi, kot so pritisk, led in imobilizacija so koristni (34).

Laboratorijska (znižano število trombocitov  $< 100 \times 10^9 / l$ , razmerje protrombinski čas (PČ) bolnika proti PČ kontrolne zdrave osebe (PČR)  $\geq 1,5$ ) in klinična (krvavitev, ki ni razložljiva z lokalnimi ali kirurškimi vzroki) motnja strjevanja krvi v enoti intenzivne medicine napoveča čezmerno krvavitev in višjo stopnjo umrljivosti v primerjavi s tistimi, ki te motnje nimajo ( $P < 0.025$ ). V prospektivni 6-mesečni študiji 235 odraslih bolnikov so dokazali znižano število trombocitov  $< 100 \times 10^9 / l$  pri 38% in PČR  $\geq 1.5$  pri 66% bolnikov, klinično motnjo strjevanja krvi pa pri 13,6% bolnikov. Znižano število trombocitov je v 9% povzročila diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), v 16% razredčitev po masivni transfuziji krvi, v 22% različni drugi vzroki. V kar 54% vzrok ni bil razjasnjen. Podaljšanemu PČR pa je bil v 12% vzrok DIK, v 10% odpoved jeter in masivna transfuzija krvi, drugi vzroki so bili še zdravljenje z Warfarinom, kontaminacija s heparinom, pomanjkanje vitamina K, kardiopulmonalni obvod.

V 44% pa vzrok ni bil odkrit. Pri retrospektivnem ugotavljanju vzroka podaljšanemu PČR pri vzorčni skupini istih bolnikov pa so ugotovili, da je podaljšan PČR najpogosteje povzročilo pomanjkanje vitamina K. Predlagali so, da vsi bolniki na intenzivni enoti z PČR  $> 2$  prejmejo parenteralno vitamin K, saj so tu vzroki za razvoj pomanjkanja vitamina K, kot so staranje, lahko tudi uporaba določenih cefalosporinskih antibiotikov druge generacije pri oslabljenih oz. izčrpanih bolnikih, totalna parenteralna prehrana, gastrointestinalne motnje in velik kirurški poseg pogoste. Subklinično pomanjkanje

vitamina K se pojavi v manj kot 14 dneh, če se nekdo prehranjuje pomanjkljivo. To obdobje pa je značilno krajše pri kritično bolnih ali kirurških bolnikih, ki so se lahko daljše obdobje slabo prehranjevali.

Vzrok podaljšanemu razmerju PTČ bolnika / PTČ zdrave osebe (normalna vrednost 0,84-1,16)  $\geq 1,5$  so našli pri 31%,  $> 2,0$  pa pri 11% bolnikov. V 33% je to povzročil heparin, v 8,9% DIK, v 15,6% masivna transfuzija krvi, kontaminacija s heparinom v 11%, vitamin K deficienca v 2,2%. Vzrok pa je bil neznan v 28,9% (35).

### **Zaključek**

Danes je možno pri bolnikih z hemofilijo ali vWB opraviti z odličnim rezultatom večino kirurških posegov, vendar le pod pogojem uglasenega timskega dela.

### **Literatura**

1. Pickles H, New approaches to funding specialized and expensive treatments for other conditions. *Haemophilia* 1998; 4 (Suppl 1): 22-4.
2. Benedik Dolničar M, Slavec B. Ocenitev primarne hemostaze z novim analizatorjem trombocitne funkcije. *Med Razg* 2000; 39 (Suppl 5): 47-54.
3. Mammen EF, Comp PC, Gosselin R, et al. PFA 100™ system: a new method for assesment of platelet dysfunction. *Semin Thromb Hemostas* 1998; 24: 195-202.
4. Bona RD, Weinstein RA, Weisman SJ, et al. The use of continuous infusion of factor concentrates in the treatment of hemophilia. *Am J Hematol* 1989; 32: 8-13.
5. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, et al. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992; 82: 729-34.
6. Martinowitz U, Schulman S, Heim M, et al. Superioriry of adjusted dose continuous factor VIII infusion (CIF) over bolus injections or fixed dose CIF. In: Ambriz R. XXI international congress of the world federation of hemophilia. Mexico city 1994: 69.
7. Lethagen S. Haemostatic treatment in connection with surgery in patients with von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl 2): 64-7.
8. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2001; 86: 149-53.



9. Sutor A.H, DDAVP is not a panacea for children with bleeding disorders. *Br J Haematol* 2000; 108: 217-27.
10. Ehl S, Severin T, Sutor AH. DDAVP (desmopressin; 1-deamino-cys-8-D-arginine-vasopressin) treatment in children with haemophilia B. *Br J haematol* 2000; 111: 1260-62.
11. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias: progress and problems. *Semin Hematol* 36 (Suppl 7): 104-17.
12. Briet E. Factor IX inhibitors in haemophilia B patients: their incidence and prospects for development with high purity factor IX products. *Blood Coag Fibrin* 1991; 2: 47-50.
13. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in Hemophilia. Recommendation of the Scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the Scientific and standardization committee of the International society on thrombosis and haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 560.
14. Leissinger 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.
15. Kasper CK. Treatment of factor VIII inhibitors. In: Collier BS ed. *Progress in Hemostasis and Thrombosis*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989: 57-86.
16. Hedner U, Glazer S, Falch J. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders. *Transf Med Rev* 1993, 7: 78-83.
17. Di Michele D. The use of recombinant factor VIIa for central catheter insertion: an international experience. XVI Congress of ISTH, Florence, 1997; SC 679.
18. Teitel JM. Recombinant factor VIIa versus aPCCs in haemophiliacs with inhibitors: treatment and cost considerations. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl. 3): 43-9.
19. Schulman S. Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. *Haemophilia* 1998; 4: 564-7.
20. Schulman S. Continuous infusion of recombinant factor VIIa in hemophilic patients with inhibitors: safety, monitoring, and cost effectiveness. *Sem Thromb Hemost* 2000; 26: 421-4.
21. Tagariello G, De Biasi E, Gajo GB et al. Recombinant FVIIa (NovoSeven) continuous infusion and total hip replacement in patients with haemophilia and high titre of inhibitors to FVIII: experience of two cases. *Haemophilia* 2000; 6: 581-3.
22. Schulman S, Bech JM, Varon D, et al. Feasibility of using recombinant factor VIIa in continuous infusion. *Thromb Haemost* 1996; 75: 432-6.
23. Kristensen J, Killander A, Hippe E, et al. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis* 1996; 26 (Suppl 1): 159-64.
24. Monroe DM, Hoffman M, Allen GA, et al. The factor VII-platelet interplay: effectiveness of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in severe thrombocytopathia. *Sem Thromb Hemost* 2000; 26: 367-72.
25. Martinowitz U, The use of NovoSeven for adjunctive haemorrhage control in trauma patients. 6<sup>th</sup> Novo Nordisk symposium on the treatment of bleeding and thrombotic disorders 2001.
26. 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.
27. Leissinger 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.
28. DiMichele DM. Inhibitors in haemophilia: a primer. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1): 38-40.
29. Inhibitor subcommittee of the association of hemophilia clinic directors of Canada. Suggestions for the management of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1): 52-9.
30. Kobrinsky NL, Stegman DA. Management of hemophilia during surgery. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. *Hemophilia*. 1<sup>st</sup> ed Chapman in Hall, 1997: 237-8.
31. DeBehnke DJ, Angelos MG. Intracranial hemorrhage and hemophilia: case report and management guidelines. *J Emerg Med* 1990; 6: 123-7.
32. Nuss R, Soucie J.M, Evatt B, et al. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 2001; 68: 37-42.
33. Hanley JP, Ludlam CA. Central and peripheral nervous system bleeding. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. *Hemophilia*. 1<sup>st</sup> ed Chapman in Hall, 1997: 87-102.
34. Aledort L.M. Unexpected bleeding disorders: identification, diagnosis and management. *Haemophilia* 2000; 6: 592-4.
35. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K, et al. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *Br J Haematol* 1996; 93:460-3.