

PRIMENA KRIOPRECIPITATA U KLINIČKOJ PRAKSI

Prim. dr sci. med. Dragica Vučelić

SISTEM HEMOSTAZE

krvni sudovi, ćelijski elementi krvi, proteini sistema koagulacije i fibrinolize, drugi molekuli



REGULACIJA MOLEKULSKIH I ĆELIJSKIH PUTEVA:

- kontrolisana hemostaza
- krvarenje
- tromboza

FAZE HEMOSTAZE

1. VASKULARNA
2. TROMBOCITNA
3. KOAGULACIONA

PRIMARNA HEMOSTAZA

- ✓ vaskularna faza
- ✓ trombocitna faza



PRIMARNI HEMOSTATSKI UGRUŠAK



vWF: Primarna hemostaza

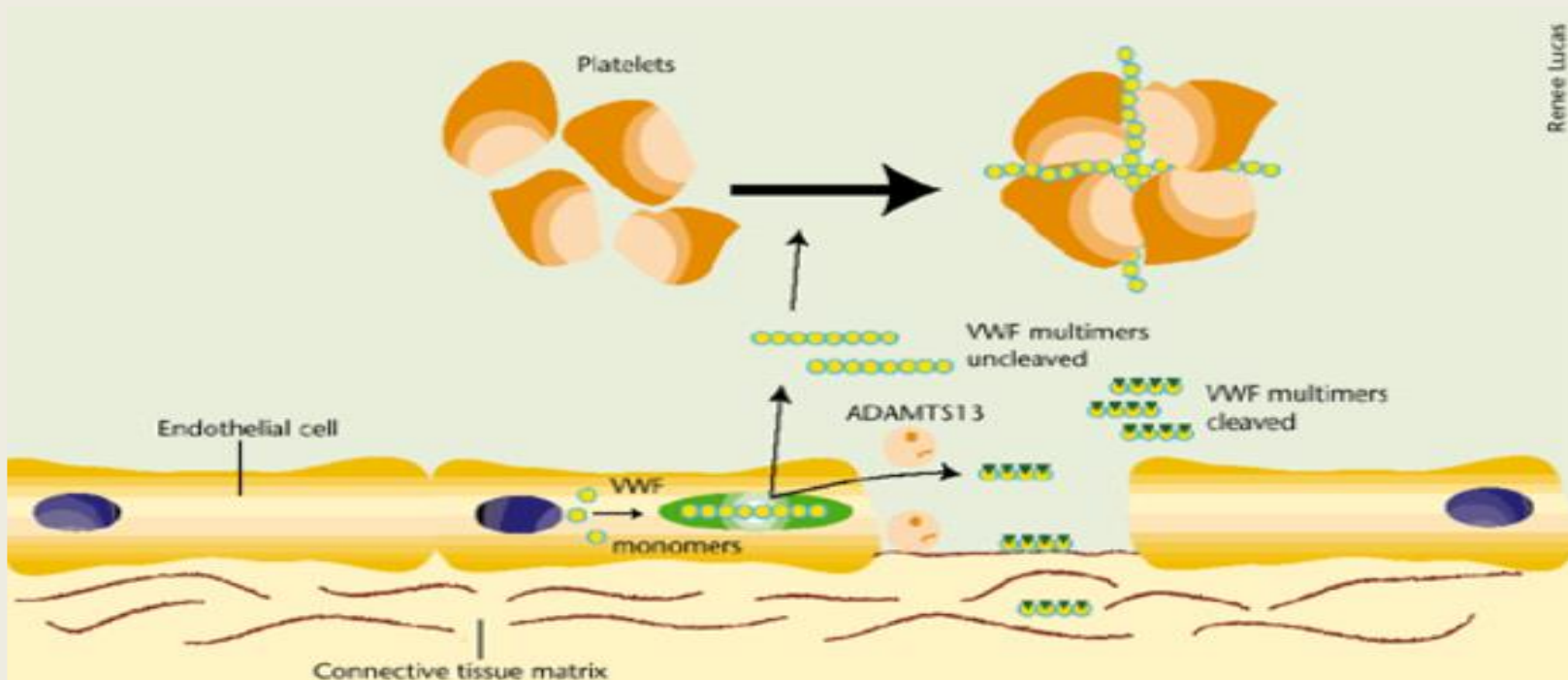
von Willebrand-ov faktor

- 1. Nesolubilna komponenta subendotelnog matriksa**
- 2. Cirkulišući plazmatski protein: vezuje i stabilizuje FVIII**
- 3. Protein alfa granula trombocita: oslobađa se iz aktiviranih trombocita**

Kolagen i vWF su najvažniji subendotelni proteini za koje trombociti adheriraju.

vWF: multimerni plazmatski glikoprotein

Multimeri vWF (sastoje se od identičnih subjedinica - monomera međusobno povezanih disulfidnim vezama) se formiraju u endotelnim ćelijama i megakariocitima i skladište u Vajbel Paladijevijem (Weibel-Palade) telima endotelnih ćelija i alfa granulama trombocita.

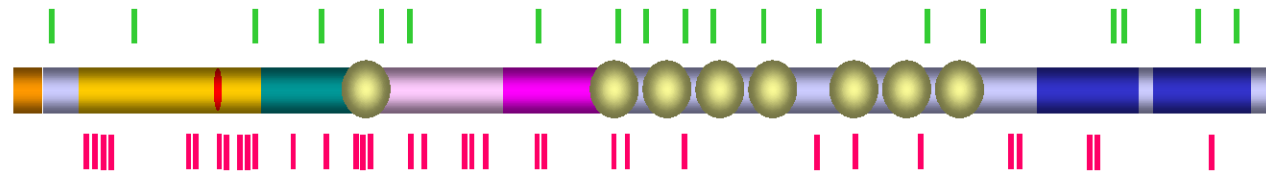


U fiziološkim uslovima veliki (džinovski) multimeri vWF nisu prisutni u cirkulaciji.

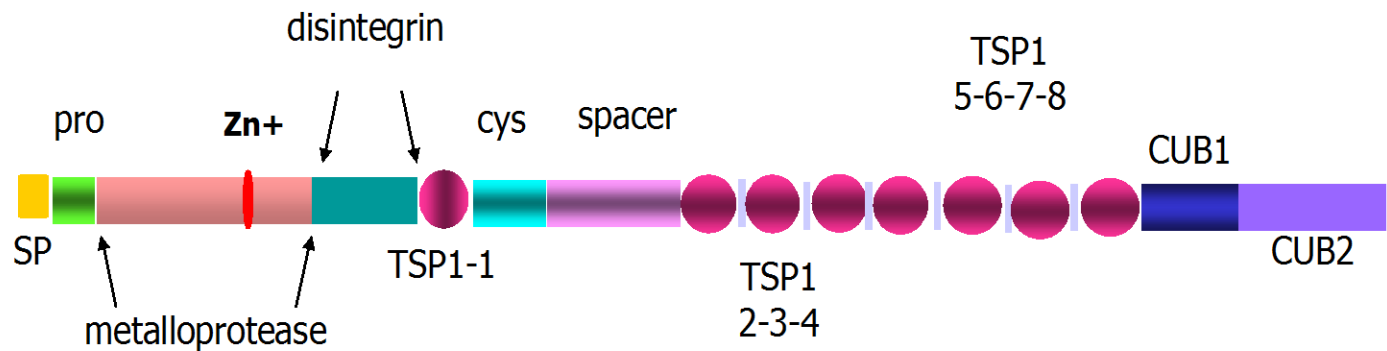
ADAMTS13

A **D**isintegrin **A**nd **M**etalloprotease With **T**hrombo**S**pondin-1 repeats

Gene:
9q34
~ 37 Kb
29 exons



Protein:
1427 aa



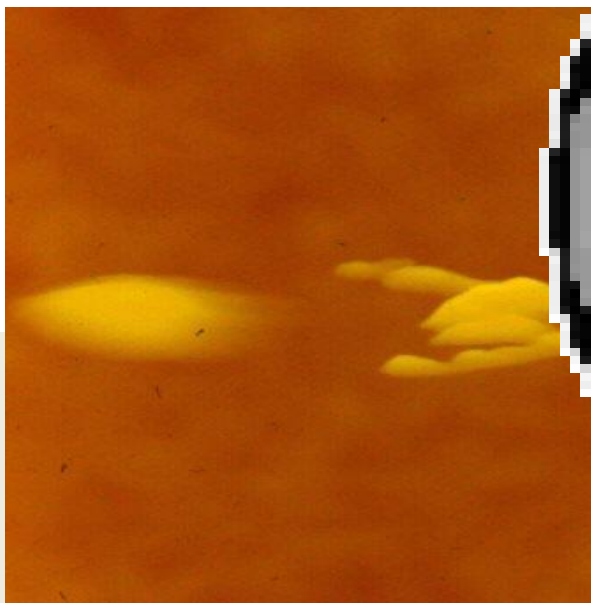
Zheng, JBC 2001; Gerritsen, Blood 2001; Fujikawa, Blood 2001; Levy, Nature 2001

PROTEOLIZA VWF DELOVANJEM ADAMTS13

- uticaj sila smicanja

No shear

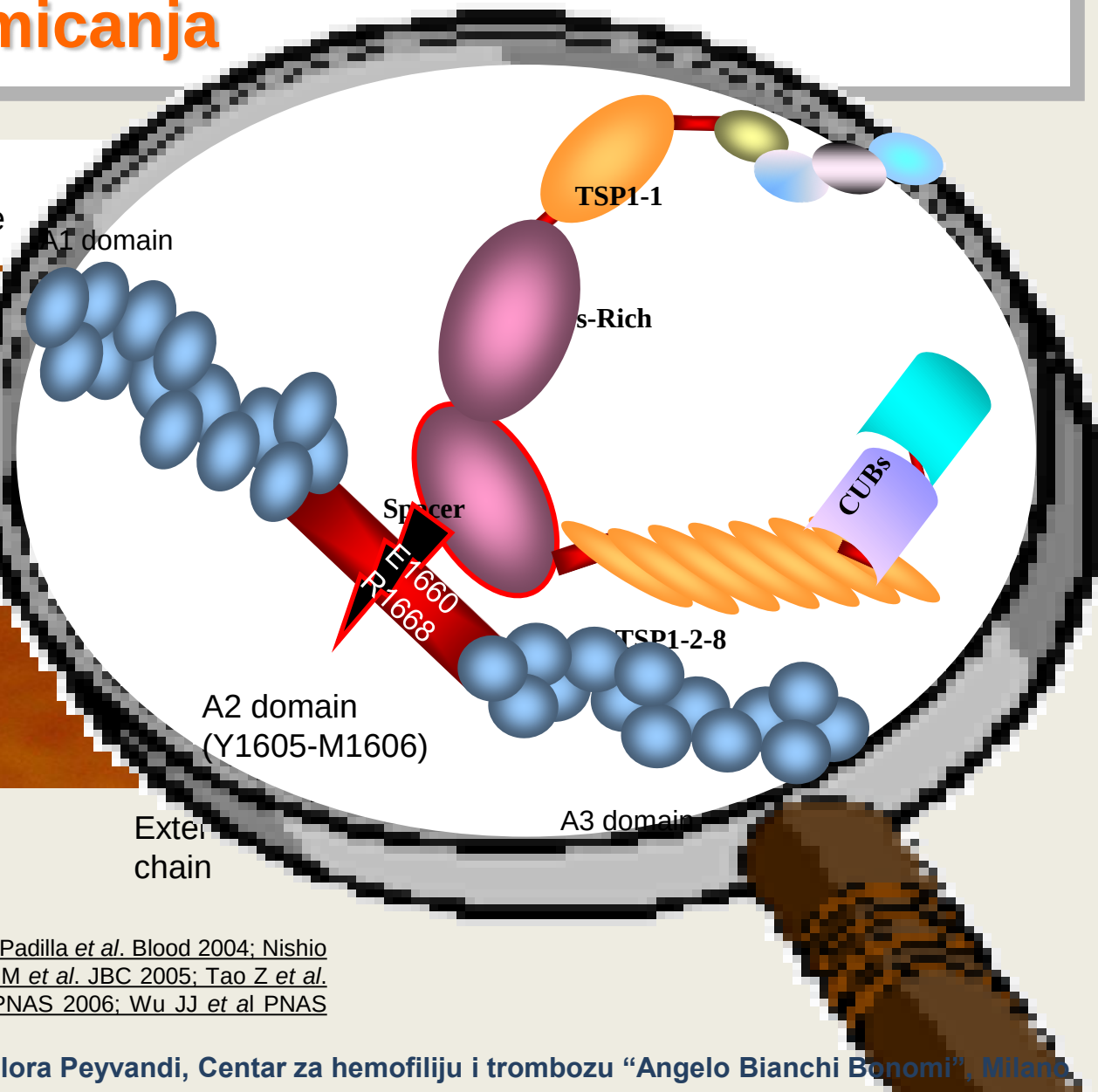
Shear applied
By AFM probe



Globular
vWF

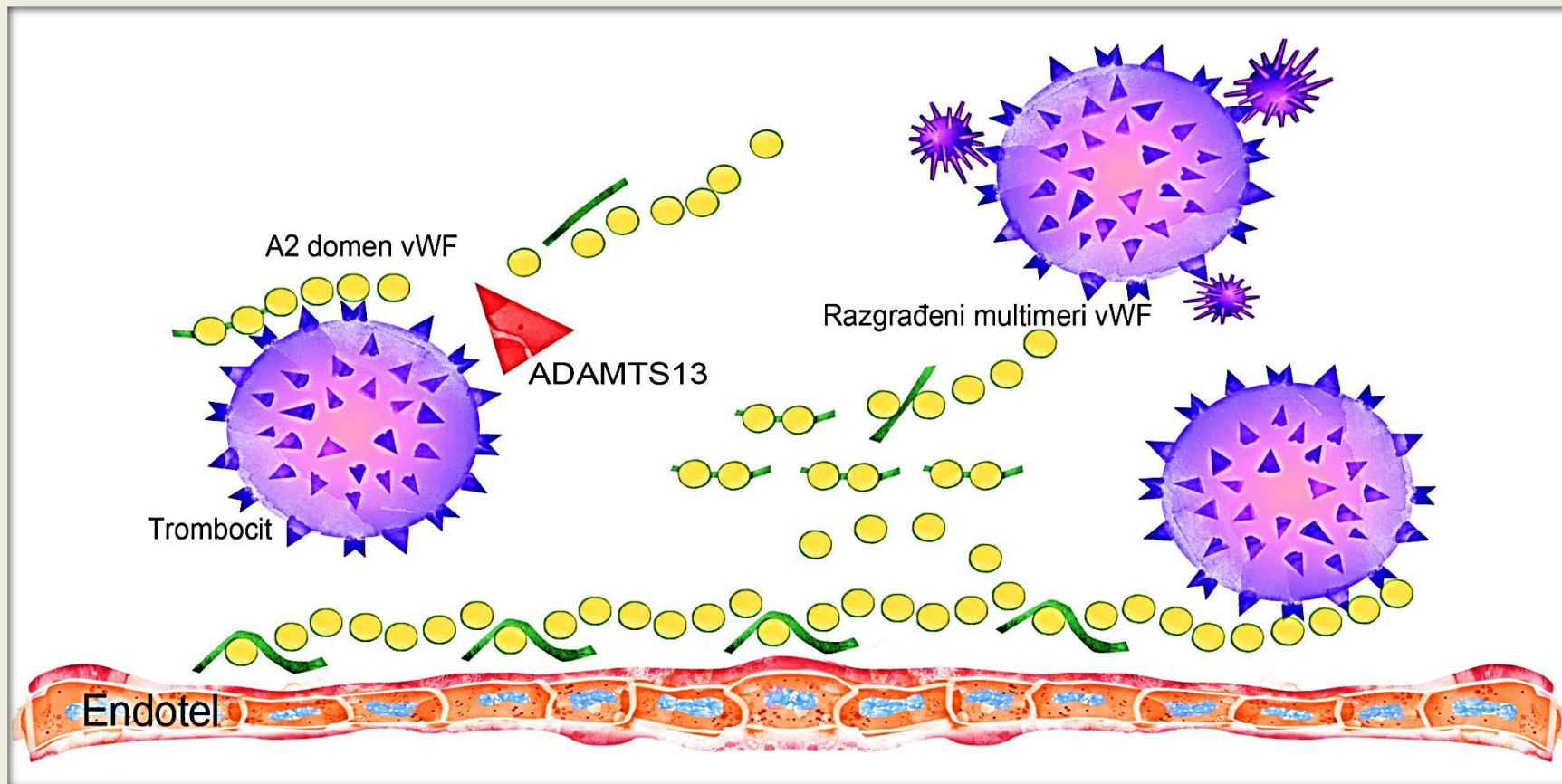
Short
Extended
chain

Exter
chain



Siedlecki et al. Blood 1996; Dong et al. JBC 2003; Padilla et al. Blood 2004; Nishio K et al. PNAS 2004; Lopez 5°BIC 2005; Majerus M et al. JBC 2005; Tao Z et al. Blood 2005; Ai J et al. JBC 2005; Gao W et al PNAS 2006; Wu JJ et al PNAS 2006

Proteoliza von Willebrand-ovog faktora



Proteolizom velikih multimera vWF (molekulska masa nativnog molekula 225kDa) nastaju manji proteolizni fragmenti molekulskih masa 189, 176, 140kDa, koji funkcionalno ispoljavaju značajno slabiju sposobnost adhezije i agregacije trombocita.

Inicijalna adhezija trombocita



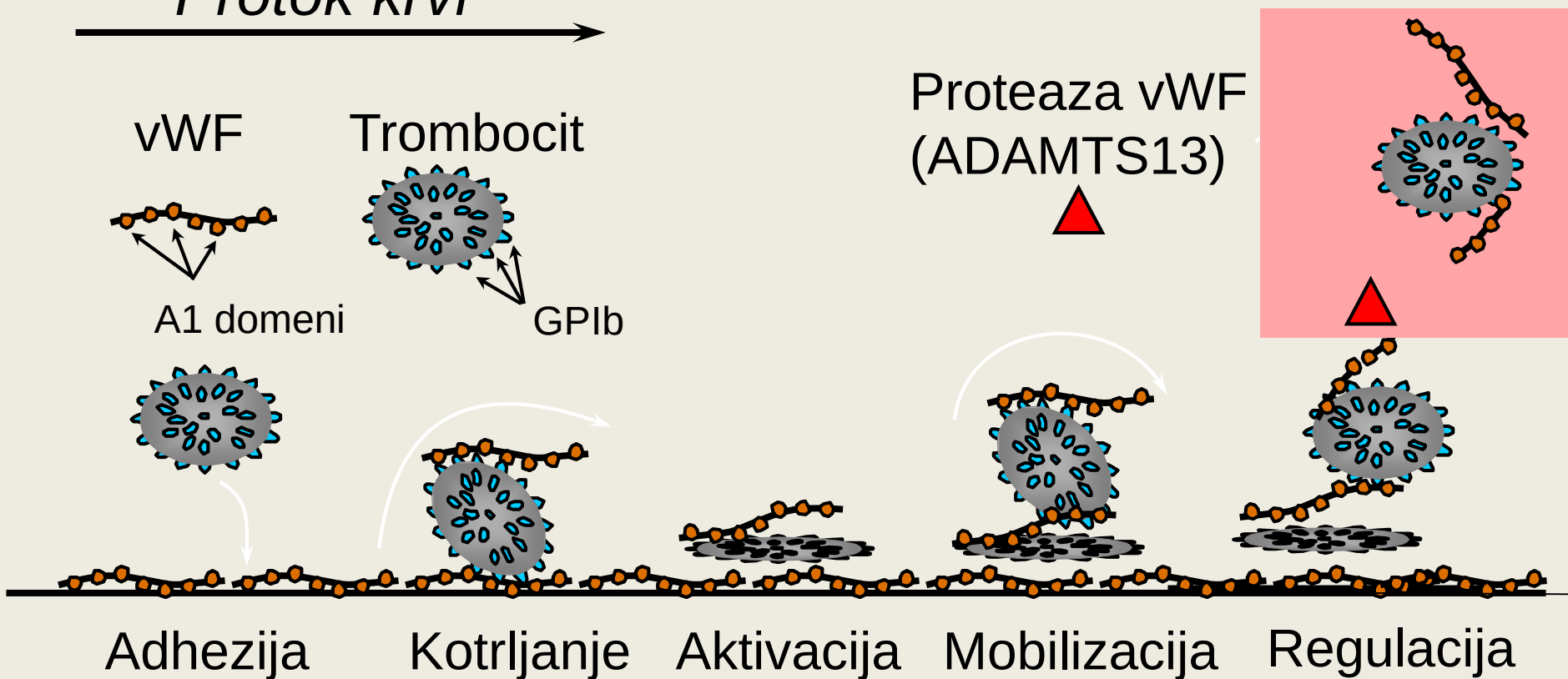
Plazmatski vWF ima ključnu ulogu u inicijalnoj adheziji trombocita za povređeno mesto zida krvnog suda, jer se brzo i čvrsto vezuje za kolagen i druge strukture subendotelnog matriksa (proteoglikani) i to na svim mestima na kojima je krv izložena povređenim tkivima.

vWF se postavlja kao most između trombocita (GPIb) i povređenog tkiva.

Plazmatski vWF poseduje vezujuća mesta za GPIb, GPIIb-IIIa i kolagene tip I, III i VI.

vWF, ADAMTS13 I ADHEZIJA TROMBOCITA

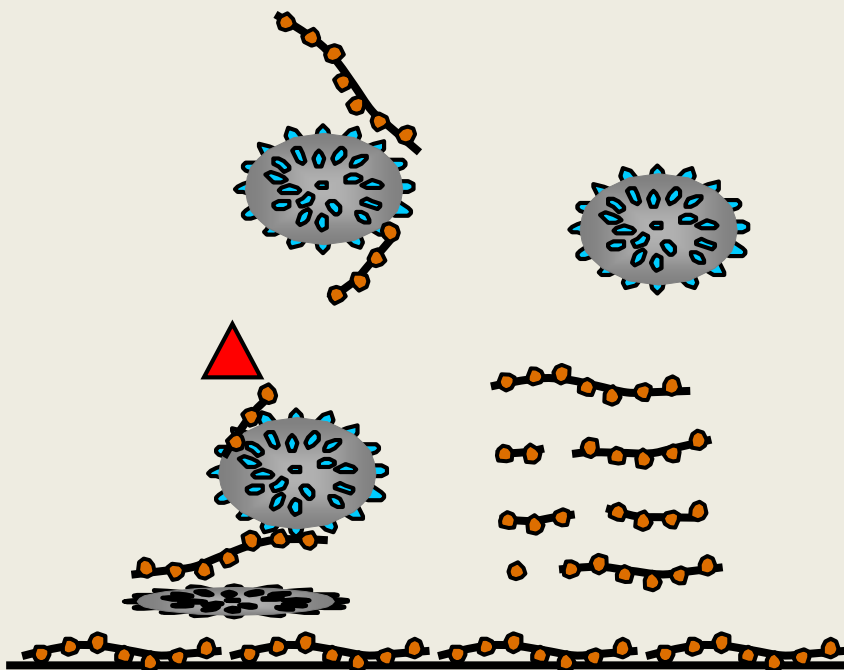
Protok krvi →



vWF, ADAMTS13 I ADHEZIJA TROMBOCITA

Sa ADAMTS13

Bez ADAMTS13



Normalni multimeri vWF
Normalna hemostaza

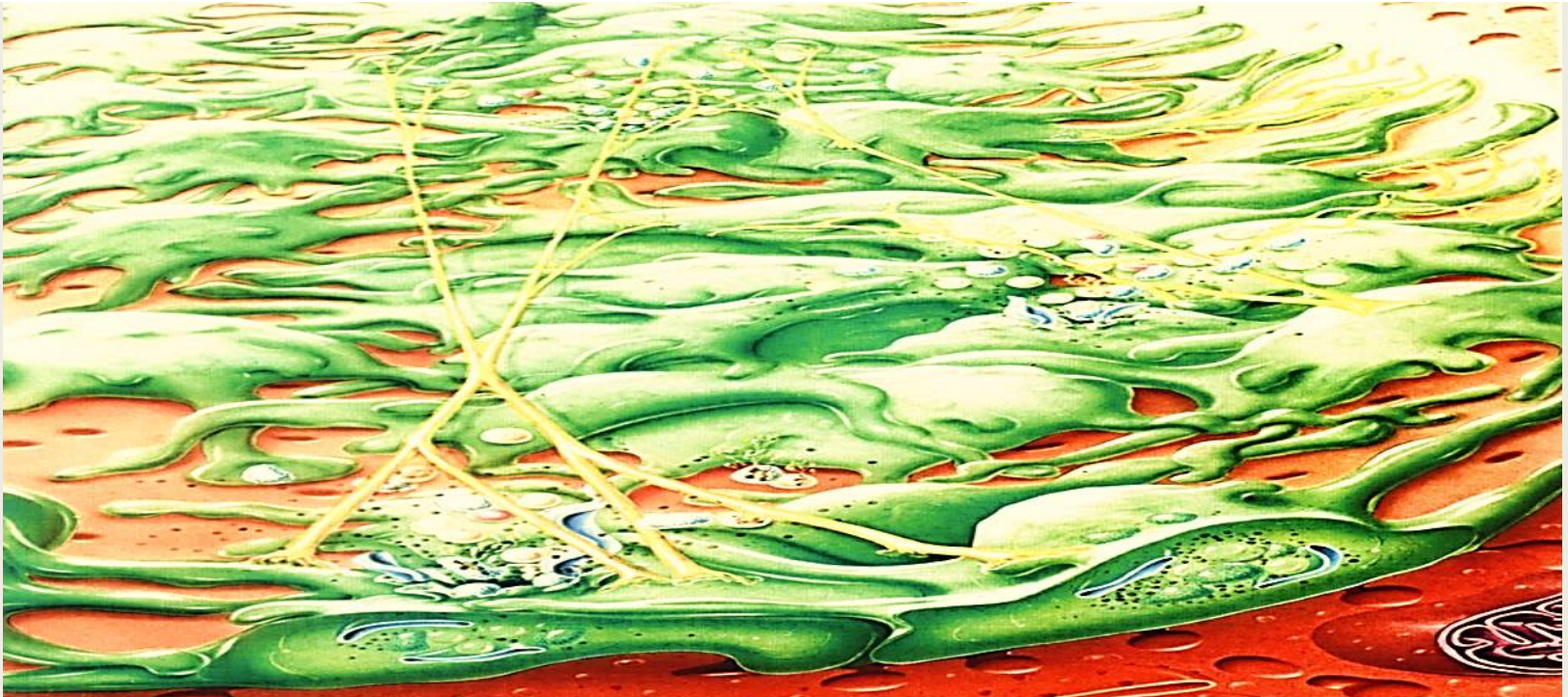


Džinovski multimeri vWF
Mikrovaskularna tromboza
(TTP)

TROMBOCITNI TROMB

Ireverzibilna agregacija trombocita

Reakcija oslobađanja sadržaja trombocitnih granula: trombocitni faktor 4, beta tromboglobulin, serotonin, joni kalcijuma.



Ključnu ulogu u ireverzibilnoj agregaciji trombocita ima trombocitni receptor za fibrinogen GPIIb-IIIa!

Primarni hemostatski ugrušak – trombocitni tromb



Nedovoljno čvrst za uspostavljanje definitivne hemostaze

Sekundarna hemostaza (koagulacija) započinje vezivanjem faktora koagulacije za površinu aktiviranih trombocita!

SPOLJNI PUT KOAGULACIJE



Fiziološki inicijator procesa koagulacije

Koagulacija se odigrava na površini ćelija koje eksprimiraju tkivni faktor (TF) i na površini aktiviranih trombocita!

SPOLJNI PUT KOAGULACIJE

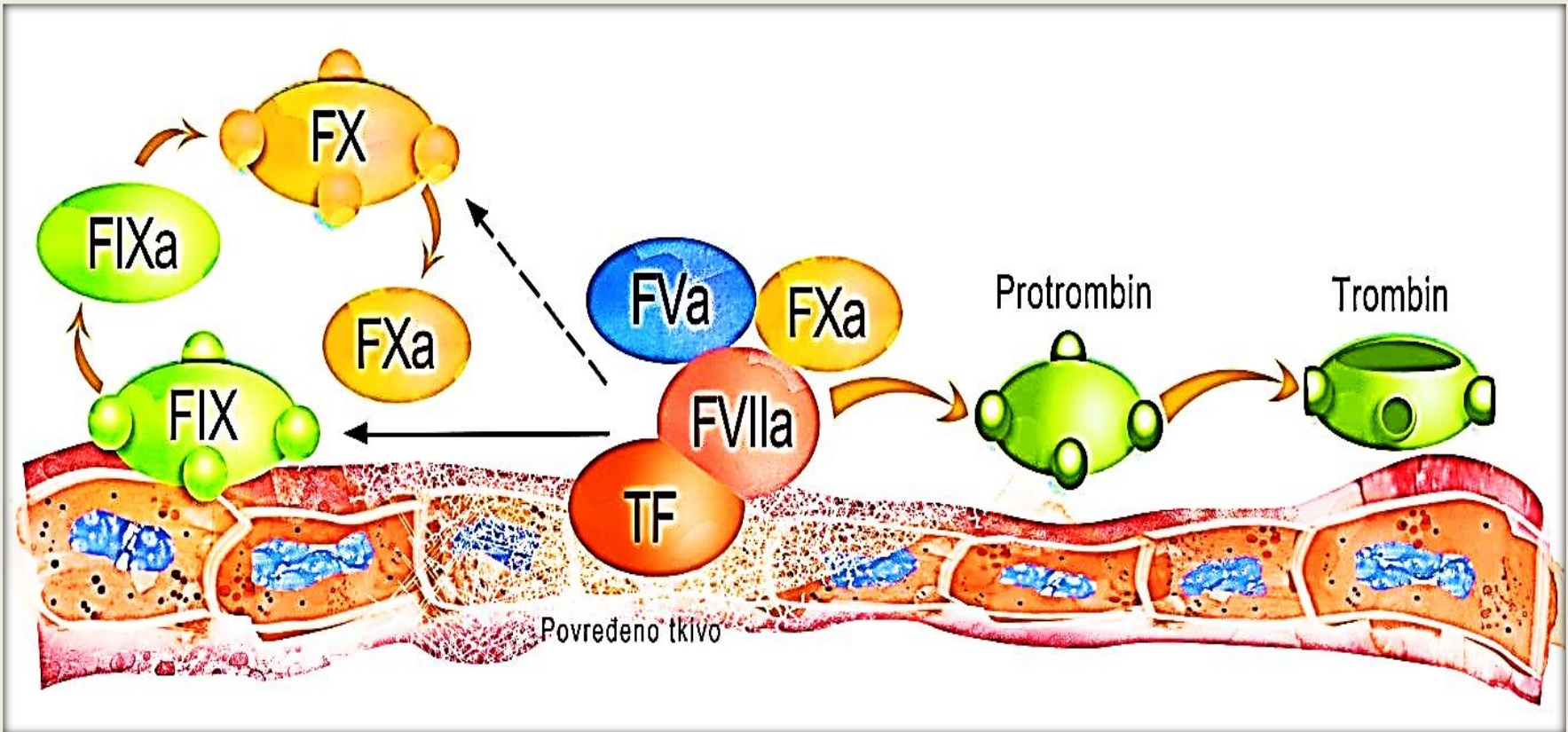


- Tkivni faktor je transmembranski glikoprotein konstitutivno eksprimiran ekstravaskularno: na subendotelnim fibroblastima i glatkim mišićnim ćelijama, ali i na drugim tkivima (mozak, srce, bubrezi, testisi, placenta).
- Cirkulišuće mikropartikule oslobođene iz monocita, trombocita i drugih tipova ćelija eksprimiraju TF na svojoj površini.
- Interakcija između TF i FVIIa predstavlja ključni događaj u pokretanju stvaranja trombina (TF-FVIIa: kompleks tenaza spoljnog puta koagulacije).

Nizak biološki nivo FVIIa u plazmi obezbeđuje pokretački kapacitet za stvaranje trombina u toku inicijacije spoljnog puta koagulacije!

INICIJACIJA KOAGULACIJE

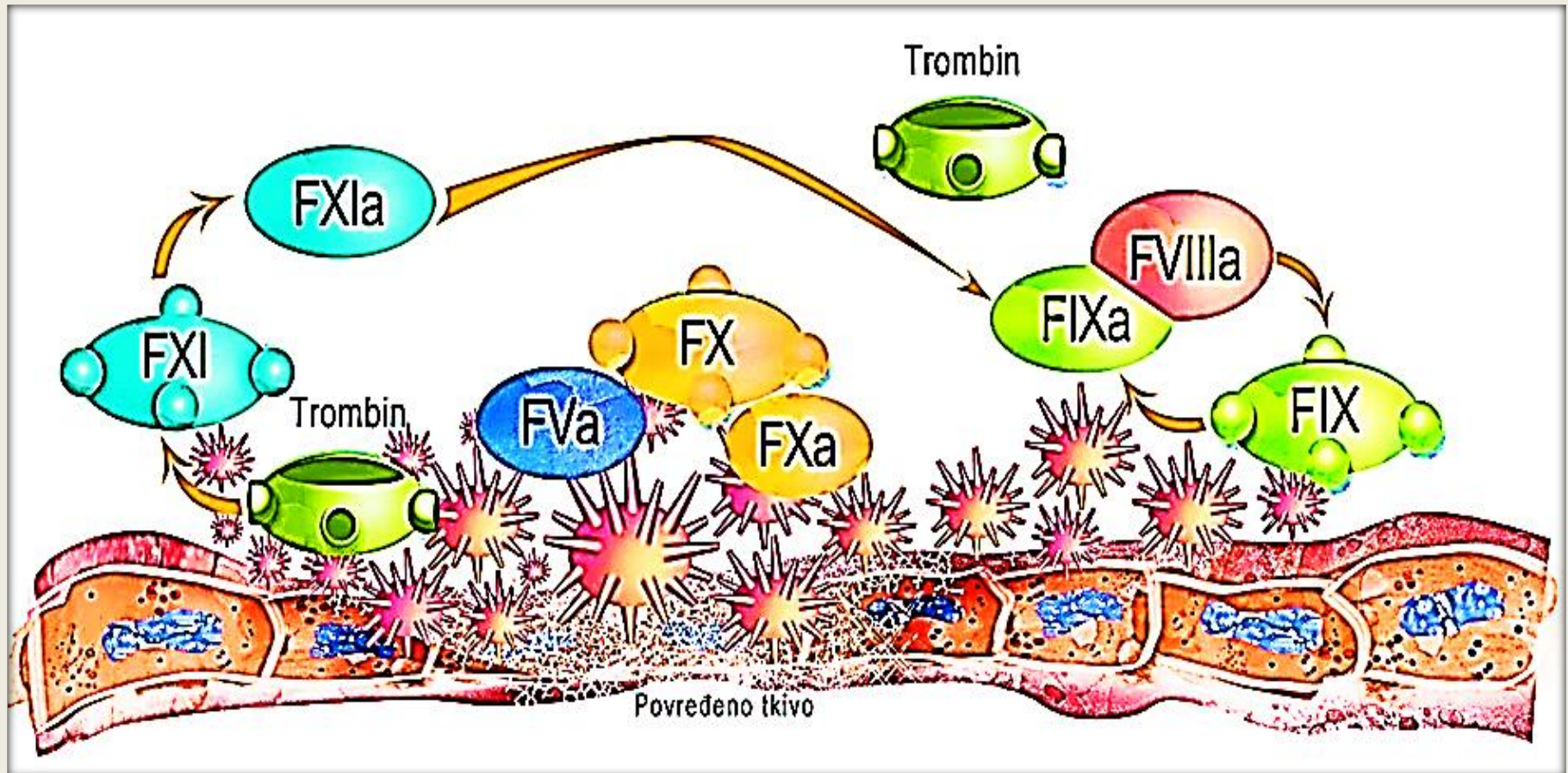
Kompleks protrombinaza spoljnog puta koagulacije



3-5% ukupne količine trombina stvorenog u procesu koagulacije

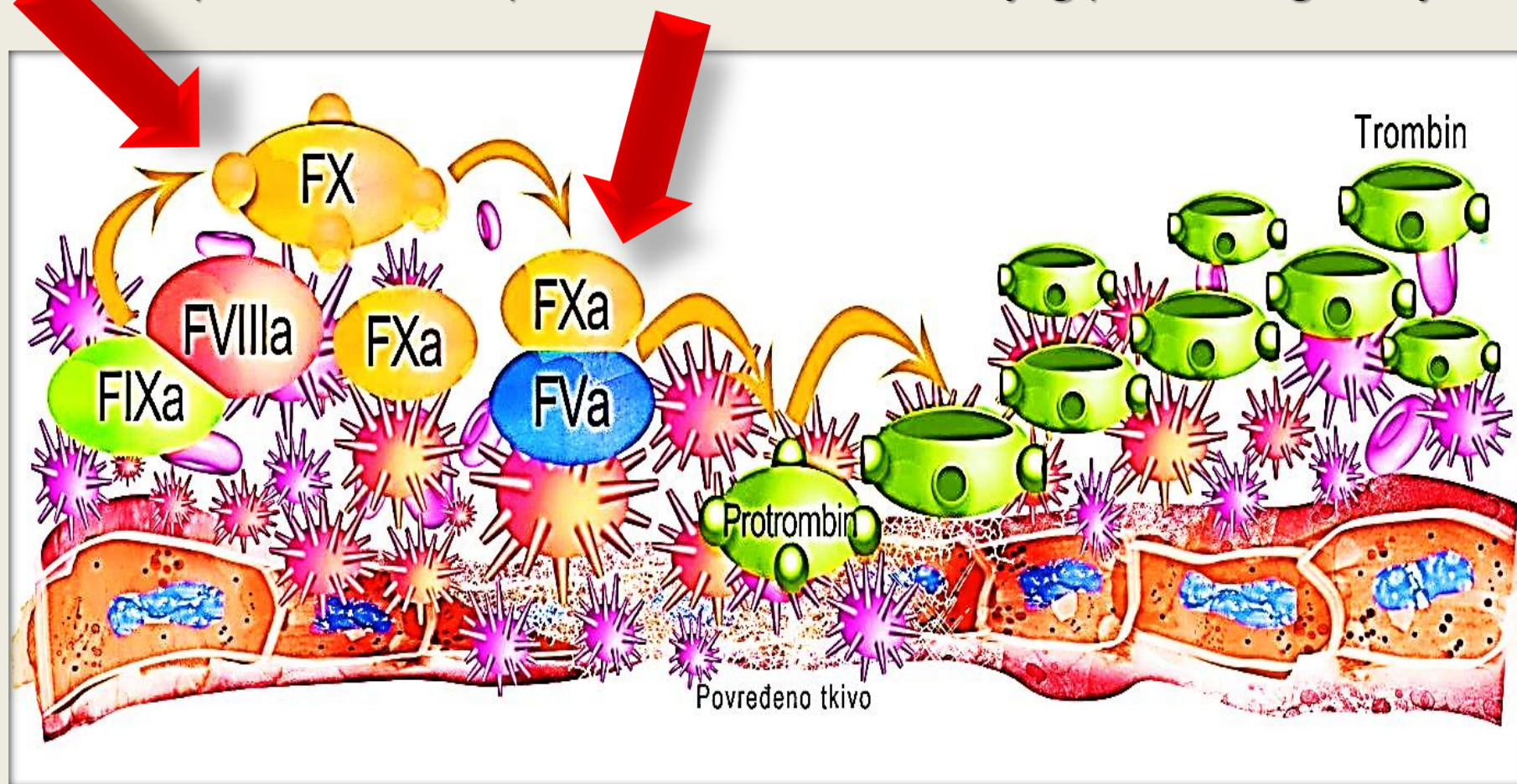
AMPLIFIKACIJA KOAGULACIONOG PROCESA

Inicijalno stvoren trombin aktivira: trombocite, FV, FVIII i FXI



PROPAGACIJA KOAGULACIONOG PROCESA

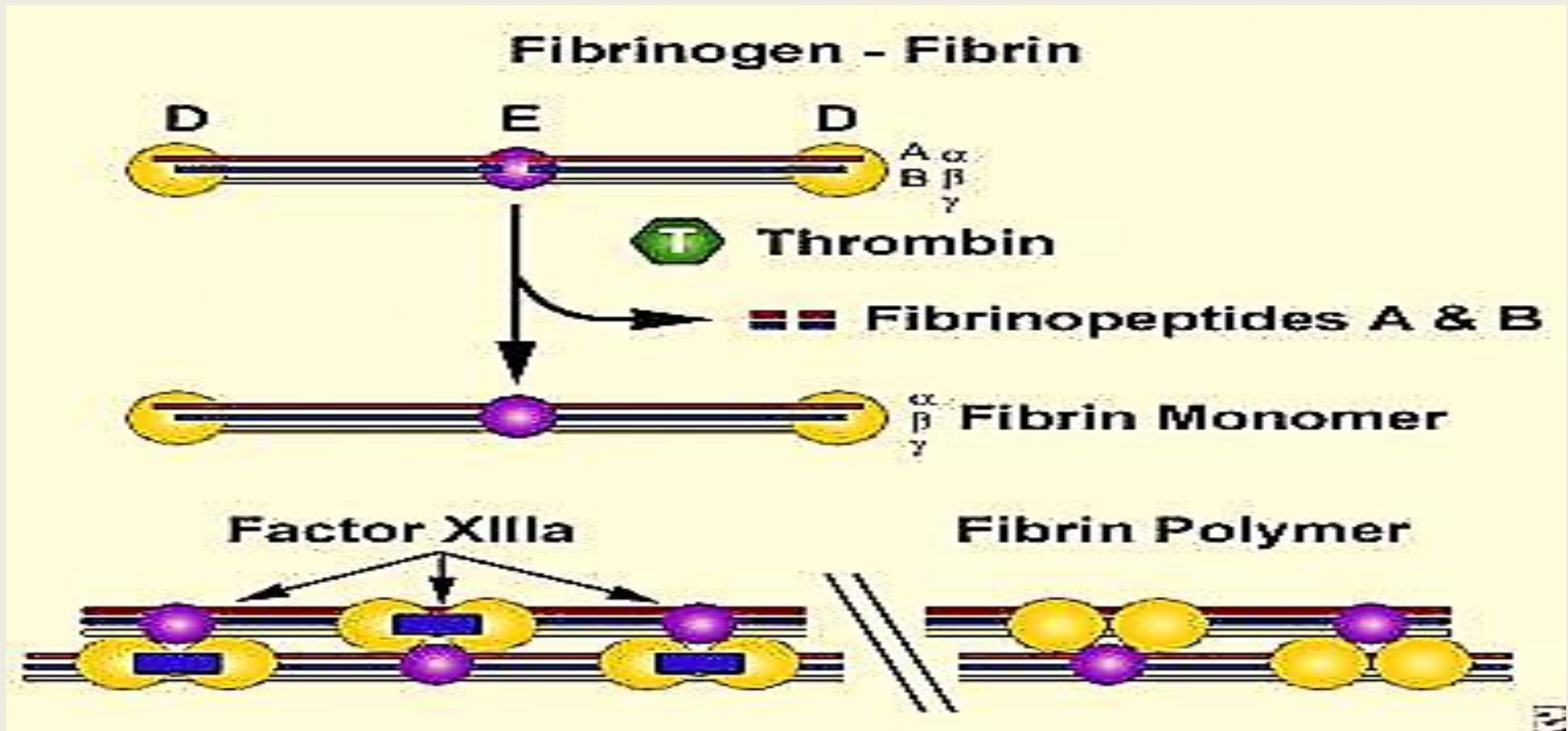
Kompleksi tenaza i protrombinaza unutaršnjeg puta koagulacije



Na površini aktiviranih trombocita:
formiranje velike količine trombina u unutaršnjem putu koagulacije.

FIBRINSKI UGRUŠAK

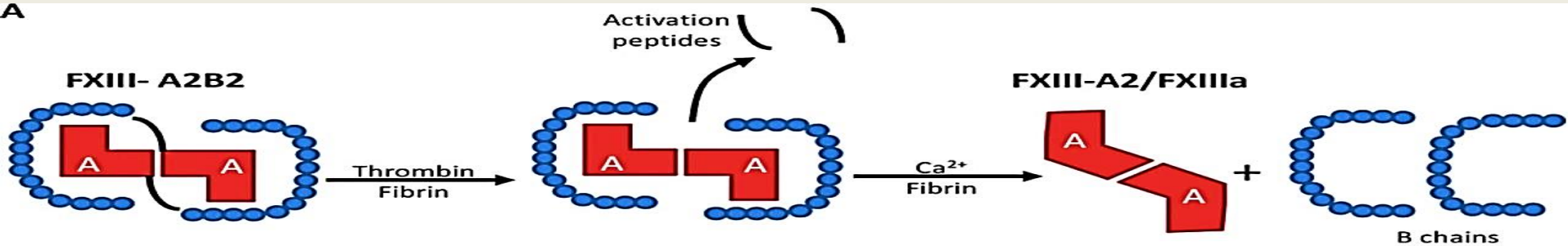
Eksplוזija stvaranja trombina dovodi do konverzije molekula fibrinogena u monomere fibrinogena čijom polimerizacijom se formira fibrinski ugrušak.



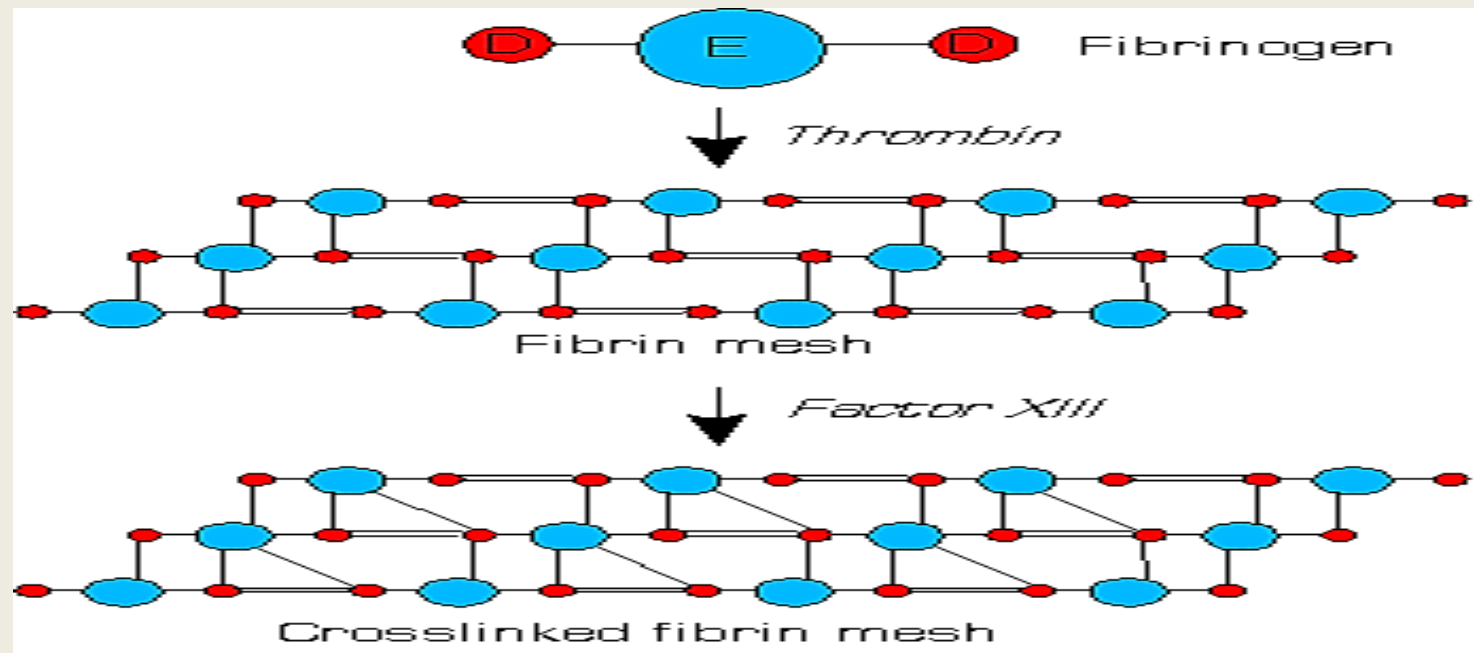
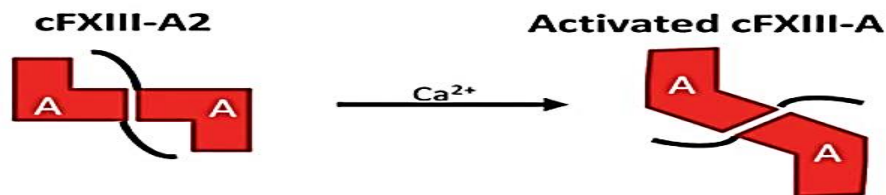
Trombin odvaja fibrinopeptide A i B iz molekula fibrinogena (vezanog za GPIIb/IIIa) i izlaže mesta prepoznavanja za polimerizaciju monomera fibrinogena u vlakna fibrina.

FAKTOR XIII

A

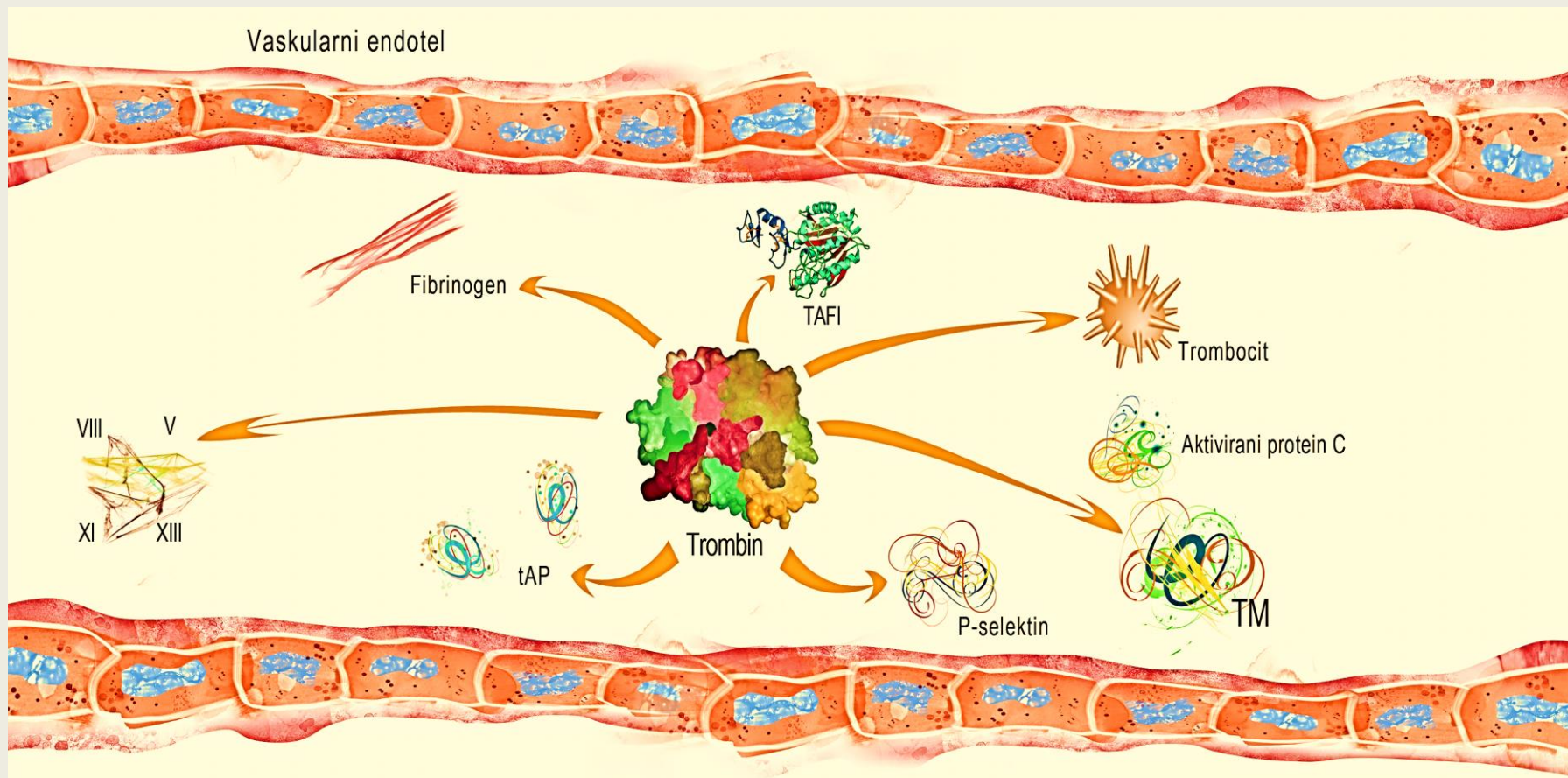


B



STABILIZACIJA HEMOSTATSKOG UGRUŠKA

Unutar fibrinskog ugruška trombin aktivira FXIII i TAFI



KONTROLNI MEHANIZMI STVARANJA TROMBINA

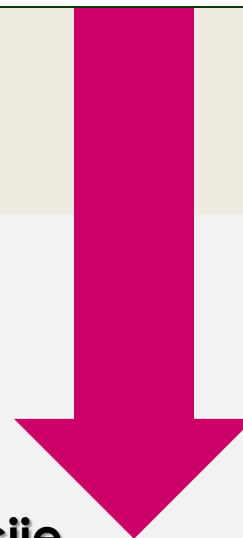
1. SISTEM FIBRINOLIZE

- razlaže fibrin

2. ANTIKOAGULACIONI SISTEM

- okončava prohemostatske reakcije

- Inhibitor puta tkivnog faktora
- Antitrombin
- Heparinski kofaktor II
- Put aktiviranog proteina C



Obnova oštećenog tkiva i uspostavljanje normalnog protoka krvi,
sprečavanje razvoja tromboze u lumenu krvnog suda.

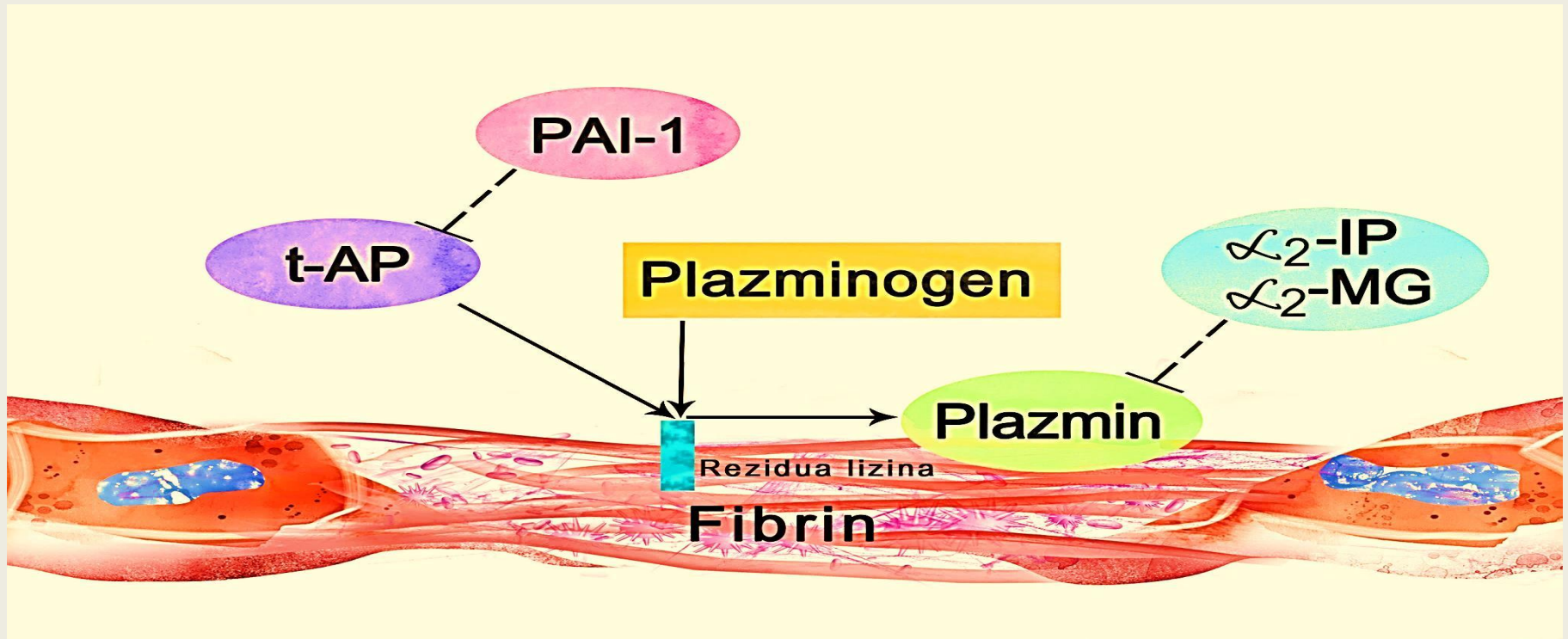
Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis. Chest 2003.

Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor. Thromb Haemost 1995.

Bock SC. Antithrombin III and heparin cofactor II. In Hemostasis and Thrombosis 2001. p.322-34.

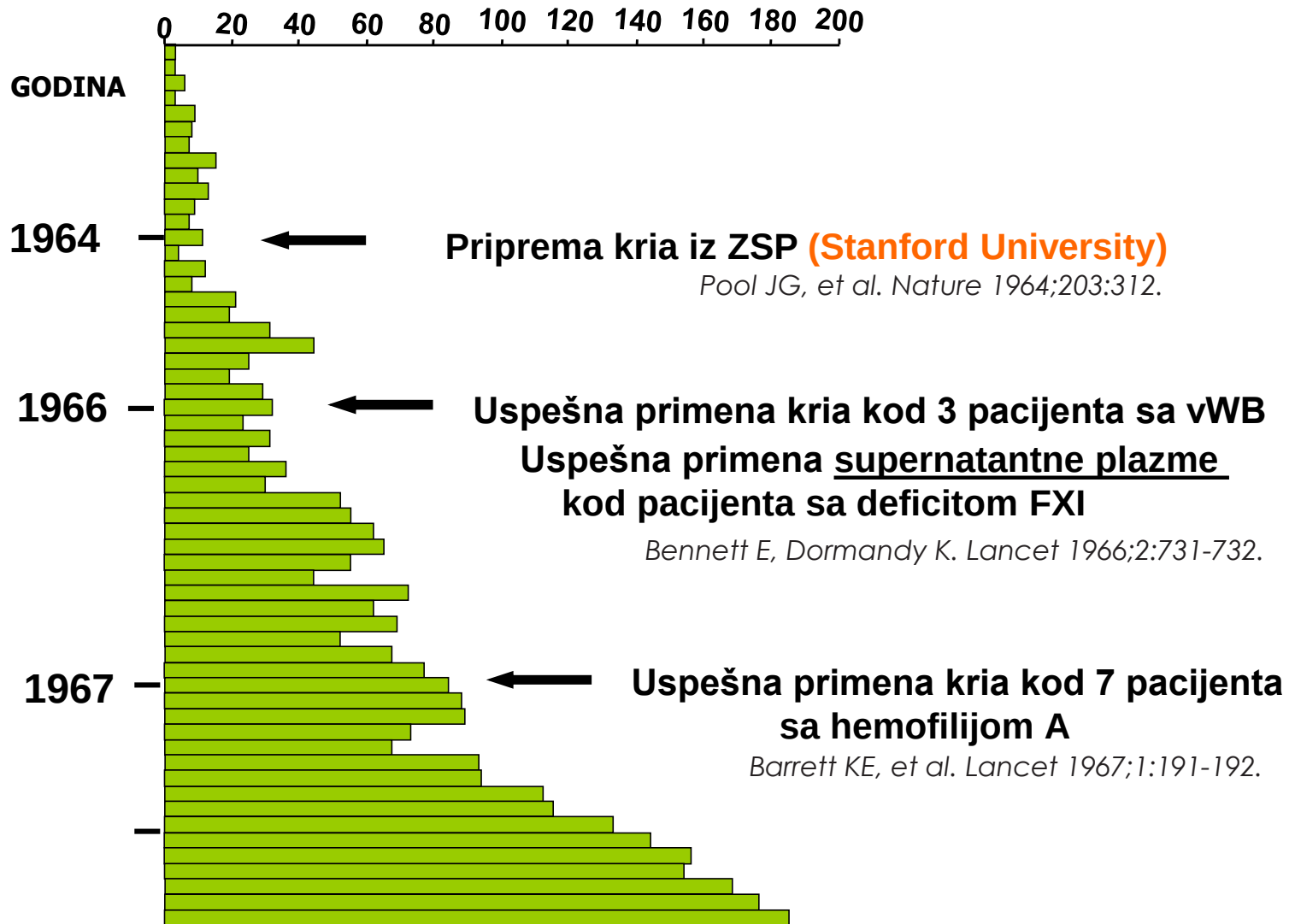
Esmon CT. Protein C, protein S and thrombomodulin. In Hemostasis and Thrombosis 2001. p. 335-54.

OPŠTI PREGLED SISTEMA FIBRINOLIZE

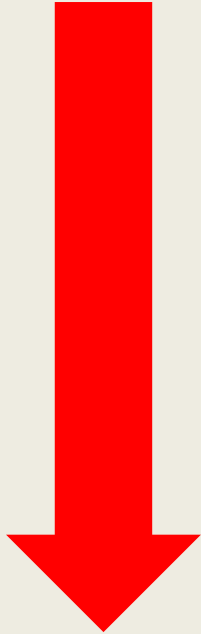


Plazmin je centralni enzim sistema fibrinolize!

KRIOPRECIPITAT: ISTORIJA



Šta je krioprecipitat?



Guidelines for the administration of cryoprecipitate. New York State Council on Human Blood and Transfusion Services. Fourth Edition 2012.

- **Koncentrat visokomolekulskih hladnih i nesolubilnih plazmatskih proteina**
- **Precipitira sporim otapanjem zamrznute sveže plazme na temperaturi 1-6°C**

SASTAV KRIOPRECIPITATA

Labilna komponenta krvi

1. **vWF: 40-70%**
2. **Faktor VIII: 40-70%**
3. **Fibrinogen: 35-50%**
4. **Faktor XIII: 20-30%**
5. **Fibronektin: 20-25%**

JEDNA JEDINICA KRIOPRECIPITATA

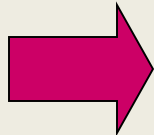
SASTAV KRIOPRECIPITATA

Labilna komponenta krvi

1. **vWF: 100-150U, poluživot 24 časa**
2. **Faktor VIII: 80-150U, poluživot 12 časova**
3. **Fibrinogen: 150-250mg, poluživot 100-150 časova**
4. **Faktor XIII: 50-75U, poluživot 150-300 časova**
5. **Fibronektin: 1500µg/mL**

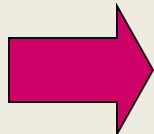
JEDNA JEDINICA KRIOPRECIPITATA

STANDARDI ZA PRIPREMU KRIOPRECIPITA



- minimalno 150mg fibrinogena
- minimalno 80IU FVIII

American Association of Blood Banks: Standards for Blood Banks and Transfusion Services, ed 25.
Bethesda (Md), American Association of Blood Banks; 2008

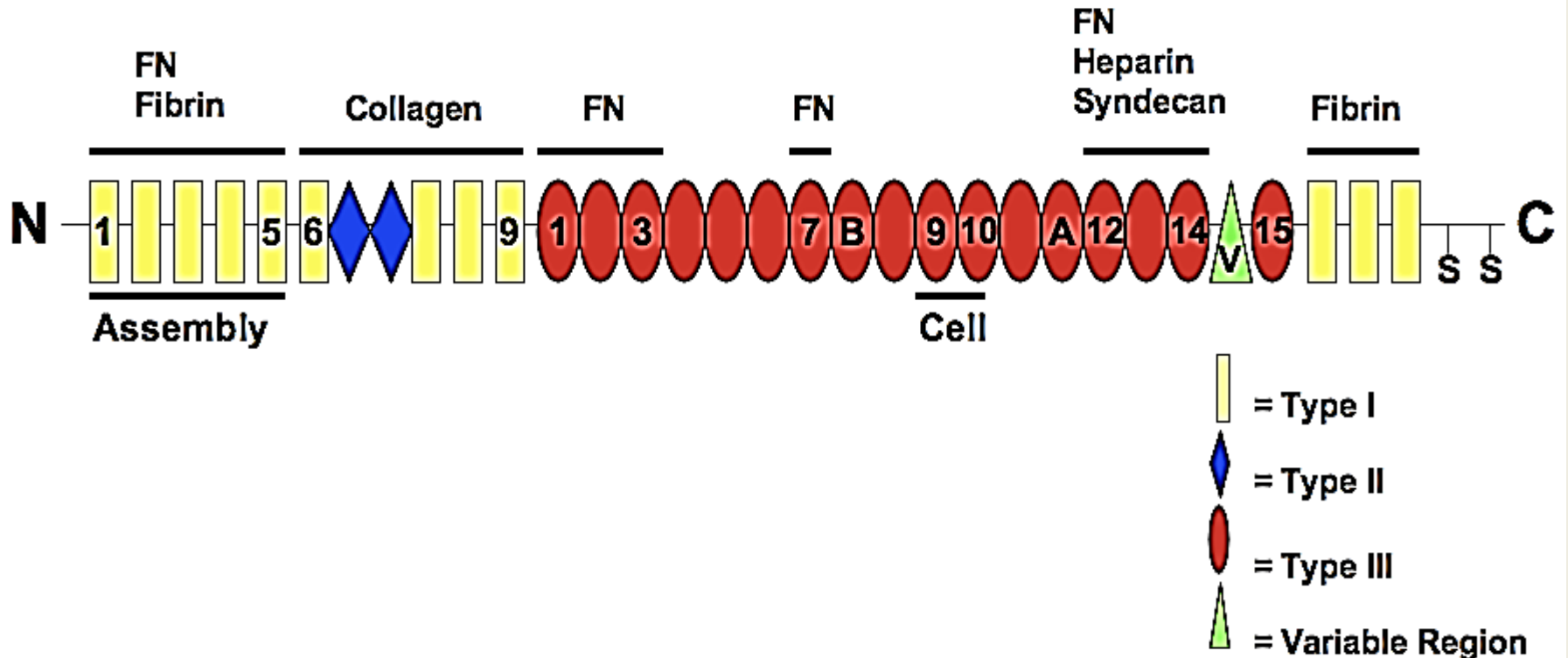


- minimalno 140mg fibrinogena
- minimalno 70IU FVIII

Council of Europe: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, ed 12.
Strasbourg, Council of Europe Publishing; 2006

FIBRONEKTIN

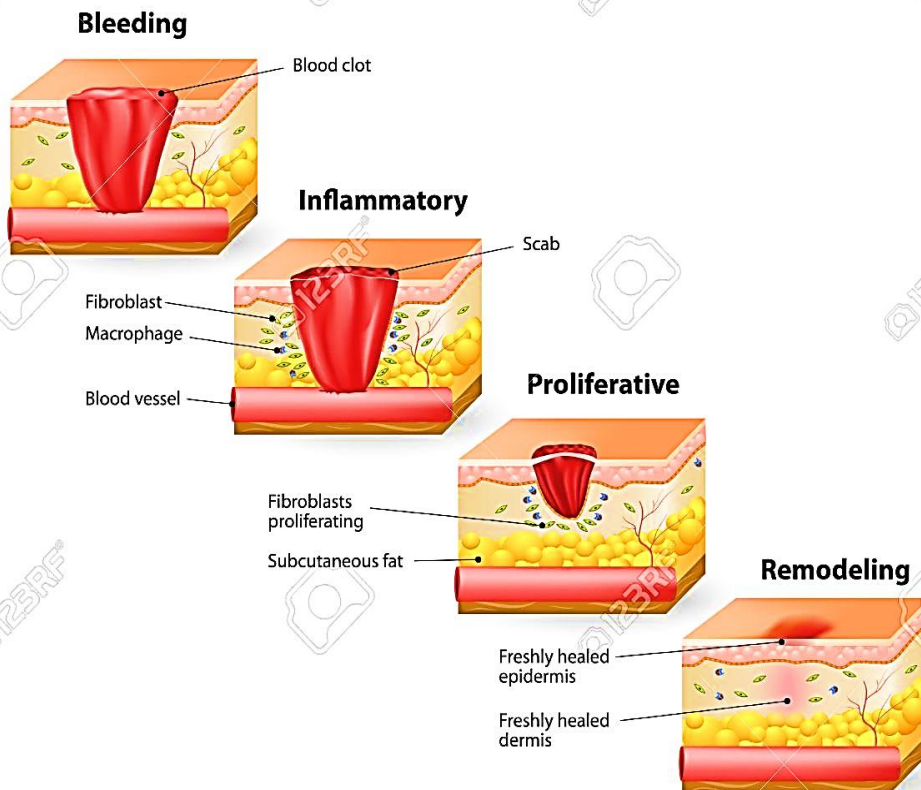
- **Rastvorljivi plazmatski fibronektin** (ranije poznat kao *hladno-nerastvorljivi globulin*, ili Clg) je $\alpha 2$ glikoprotein, jedna od glavnih proteinskih komponenti plazme (300 $\mu\text{g/ml}$). Sintetiše se u jetri.
- **Nerastvorljivi ćelijski fibronektin** je komponenta ekstracelularnog matriksa. Izlučuje se iz različitih ćelija, primarno iz fibroblasta.



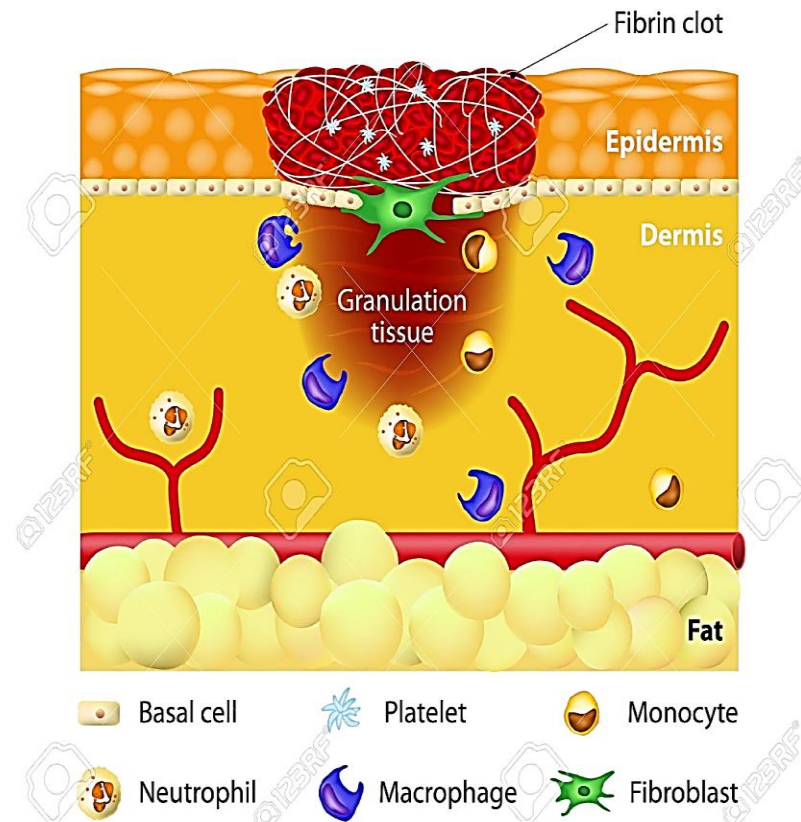
FIBRONEKTIN

Uloge: embrionalni razvoj, ćelijska adhezija, migracija i diferencijacija, fagocitoza (opsonin), zarastanje rana,

WOUND HEALING

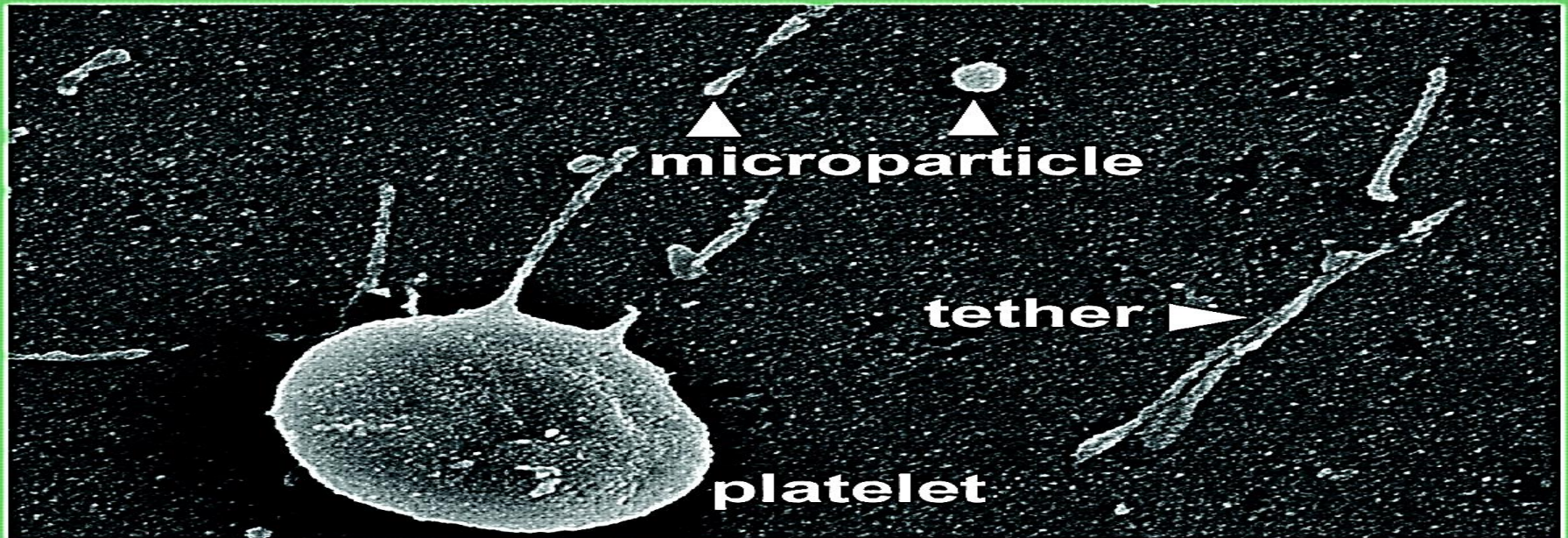


WOUND HEALING



TROMBOCITNE MEMBRANSKE MIKROPARTIKULE

Klinička doza krioprecipitata (10 jedinica) sadrži aproksimativno 4×10^9 trombocita u formi mikropartikula.



Uloga mikropartikula: tromboza, inflamacija, vaskularna reaktivnost

McVerry BA, Machin SJ: Incidence of allo-immunization and allergic reactions to cryoprecipitate in haemophilia. Vox Sang 1979; 36:77-80.
Callum JL, et al. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. Transf Med Res 2009;23:177-88.

Krioprecipitat: produkti

- Jedinica krioprecipitata pripremljena iz jedinice ZSP
- Pulirani produkt: 5 pojedinačnih jedinica



Pulirani produkt: u tretmanu odraslih osoba

Hunt B, et al on behalf of British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force (2015)
A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage.

Sadržaj fibrinogena: standardizovan produkt

**ZSP 250mL:
0.5g fibrinogena**



**Standardna doza
4 jedinice:
2g fibrinogena**

**Krioprecipitat 10-15mL:
0.25g fibrinogena**



**4 jedinice ZSP
ekvivalentno
8 jedinica krioprecipitata**

Ukupan volumen standardne doze za odrasle: 1000mL ZSP, 100mL krioprecipitata

Nestandardizovana jedinica krioprecipitata



**1 jedinica
150-250mg fibrinogena**

**1 jedinica krioprecipitata (odrasla osoba 70kg) povećava
koncentraciju fibrinogena za 5-10mg/dL (0.05-0.1g/L)**

Doziranje: kalkulacija

- Cirkulatorni volumen = telesna masa (kg) x 70mL/kg
- Volumen plazme = cirkulatorni volumen x (1 – hematokrit)
- Potrebna doza fibrinogena (mg) = (željena koncentracija fibrinogena – prisutna koncentracija fibrinogena) x volumen plazme podeljen sa 100mL/dL
- Potreban broj standardizovanih jedinica krioprecipitata = mg fibrinogena podeljeno sa 250mg

Doziranje krioprecipitata

- **Terapijska doza za odrasle: 2 pulirana produkta ili 1 jedinica na 5-10kg telesne mase (u zavisnosti od stepena deficita fibrinogena)**
- **Terapijska doza za decu: 5-10mL/kg telesne mase**

Hunt B, et al on behalf of British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force (2015)
A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage.

TYPICAL ADULT DOSE:

TWO 5-UNIT POOLS

≈ 3 - 3.5 G
FIBRINOGEN

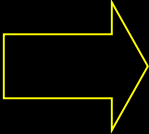
≈ RAISES THE PLASMA FIBRINOGEN LEVEL BY ~ 1G/L



NO

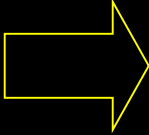


Instrukcije za skladištenje i primenu



SKLADIŠTENJE

- temperatura $\leq 25^{\circ}\text{C}$
- do 36 meseci

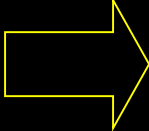


OTOPLJEN KRIOPRECIPITAT

- primeniti odmah, najkasnije 6 časova nakon otapanja
- primeniti najkasnije 4 časa nakon puliranja

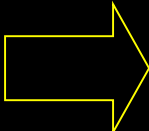
Guidelines for the administration of cryoprecipitate. New York State Council on Human Blood and Transfusion Services. Fourth Edition 2012.
Hunt B, et al on behalf of British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force (2015) A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage.

Instrukcije za skladištenje i primenu



OTOPLJEN KRIOPRECIPITAT

- skladištiti na ambijentalnoj temperaturi
- ne skladištiti u frižideru (re-precipitacija)



TRANSFUZIJA

- standardan set za transfuziju (filter 170-200 μ)
- brzina transfundovanja: 10-20mL/kg/h (30-60min/pul 5 jedinica)

Hunt B, et al on behalf of British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force (2015)
A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage.

ABO kompatibilnost

Krvna grupa primaoca	O	A	B	AB
1 izbor	O	A	B	AB
2 izbor	A	AB	AB	-
3 izbor	B	-	-	-
4 izbor	AB	-	-	-

****Nizak titar anti-A antitela:** krioprecipitat krvne grupe B se može primeniti primaocu krvne grupe A

****Nizak titar anti-B antitela:** krioprecipitat krvne grupe A se može primeniti primaocu krvne grupe B

Kompatibilnost u odnosu na Rh(D) antigen nije potrebna (stroma eritrocita nakon otapanja plazme: <0.001mL u 300mL plazme).

- Specifični zahtevi za ozračivanje produkta i selekciju u odnosu na CMV sero-negativnost: ne postoje.

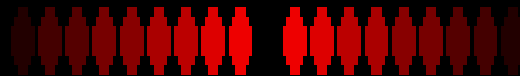
Hunt B, et al on behalf of British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force (2015)

A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage.

Green L, et al. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. Br J Haematol 2018;181:54 -67.



INDIKACIJE ZA KLINIČKU PRIMENU KRIOPRECIPITATA



KLINIČKA PRIMENA KRIOPRECIPITATA



Hirurško krvarenje

- Masivno krvarenje/masivna transfuzija
- Stečena hipo-/disfibrinogenemija (ciroza)
- Obstetrika (krvarenje, embolija amnionskom tečnošću)
- Kongenitalna deficijencija fibrinogena
- Kongenitalna deficijencija FXIII
- von Willebrand-ovo oboljenje
- Trombolitična terapija, deficit fibronektina, uremija, ujed zmije

KLINIČKA PRIMENA KRIOPRECIPITATA

- **Hirurško krvarenje**

 **Masivno krvarenje/masivna transfuzija**

- **Stečena hipo-/disfibrinogenemija (ciroza)**
- **Obstetrika (krvarenje, embolija amnionskom tečnošću)**
- **Kongenitalna deficijencija fibrinogena**
- **Kongenitalna deficijencija FXIII**
- **von Willebrand-ovo oboljenje**
- **Trombolitična terapija, deficit fibronektina, uremija, ujed zmije**

KLINIČKA PRIMENA KRIOPRECIPITATA

- Hirurško krvarenje
- Masivno krvarenje/masivna transfuzija
- Stečena hipo-/disfibrinogenemija (ciroza)
- Obstetrika (krvarenje, embolija amnionskom tečnošću)
- Kongenitalna deficijencija fibrinogena
- Kongenitalna deficijencija FXIII
- von Willebrand-ovo oboljenje
- Trombolitična terapija, deficit fibronektina, uremija, ujed zmije

KLINIČKA PRIMENA KRIOPRECIPITATA

- Hirurško krvarenje
- Masivno krvarenje/masivna transfuzija
- Stečena hipo-/disfibrinogenemija (ciroza)
- ➔ **Obstetrika** (krvarenje, embolija amnionskom tečnošću)
- Kongenitalna deficijencija fibrinogena
- Kongenitalna deficijencija faktora XIII
- von Willebrand-ovo oboljenje
- Trombolitična terapija, deficit fibronektina, uremija, ujed zmije

KLINIČKA PRIMENA KRIOPRECIPITATA

- Hirurško krvarenje
- Masivno krvarenje/masivna transfuzija
- Stečena hipo-/disfibrinogenemija (ciroza)
- Obstetrika (krvarenje, embolija amnionskom tečnošću)
- ➔ **Kongenitalna deficijencija fibrinogena**
- **Kongenitalna deficijencija FXIII**
- **von Willebrand-ovo oboljenje**
- **Trombolitična terapija, deficit fibronektina, uremija, ujed zmije**

KLINIČKA PRIMENA KRIOPRECIPITATA

- Hirurško krvarenje
 - Masivno krvarenje/masivna transfuzija
 - Stečena hipo-/disfibrinogenemija (ciroza)
 - Obstetrika (krvarenje, embolija amnionskom tečnošću)
 - Kongenitalna deficijencija fibrinogena
- ➔ **Kongenitalna deficijencija FXIII**
- von Willebrand-ovo oboljenje
 - Trombolitična terapija, deficit fibronektina, uremija, ujed zmije

KLINIČKA PRIMENA KRIOPRECIPITATA

- Hirurško krvarenje
- Masivno krvarenje/masivna transfuzija
- Stečena hipo-/disfibrinogenemija (ciroza)
- Obstetrika (krvarenje, embolija amnionskom tečnošću)
- Kongenitalna deficijencija fibrinogena
- Kongenitalna deficijencija FXIII

 **von Willebrand-ovo oboljenje**

- Trombolitična terapija, deficit fibronektina, uremija, ujed zmije

KLINIČKA PRIMENA KRIOPRECIPITATA

- Hirurško krvarenje
- Masivno krvarenje/masivna transfuzija
- Stečena hipo-/disfibrinogenemija (ciroza)
- Obstetrika (krvarenje, embolija amnionskom tečnošću)
- Kongenitalna deficijencija fibrinogena
- Kongenitalna deficijencija FXIII
- von Willebrand-ovo oboljenje

 Trombolitična terapija, deficit fibronektina, uremija, ujed zmije

Kongenitalna deficijencija fibrinogena

- Prevencija i tretman krvarenja u nedostatku koncentrata fibrinogena

Kreuz W, et al: Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. Transfus Apheresis Sci 2005;32:247-53.

Stečena hipo-/disfibrinogenemija

- Prevencija i tretman krvarenja: kvantitativni deficit i kvalitativni (funkcionalni) poremećaji molekule fibrinogena

Level IV evidence, grade C recommendation

O'Shaughnessy DF, et al. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol 2004;126:11-28.

Green L, et al. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. Br J Haematol 2018;181:54 -67.

Fibrinogen cutoff

Profilaksa: ne-krvareći pacijenti

- **Cutoff za nivo fibrinogena $\leq 1\text{g/L}$: vodiči za primenu krioprecipitata**

O'Shaughnessy DF, et al. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol 2004;126:11-28.

Droubatchevskaia N, et al: Guidelines for cryoprecipitate transfusion. BC Med J 2007;49:441-5.

Lundberg GD: Practice parameter for the use of freshfrozen plasma, cryoprecipitate, and platelets: Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets Administration Practice Guidelines Development Task Force of the College of American Pathologists. JAMA 1994;271:777-81.

Green L, et al. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. Br J Haematol 2018;181:54 -67.

- **Izvođenje procedura pod rizikom za razvoj značajnog krvarenja**
- **Izvođenje procedura na kritičnim mestima**
- **Doza: 2 pulirana produkta primenjena osobi telesne mase 70kg povećava nivo fibrinogena za oko 1g/L.**

Green L, et al. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. Br J Haematol 2018;181:54 -67.

Fibrinogen cutoff

Terapija: krvareći pacijenti

- ✓ Klinički značajno krvarenje, nivo fibrinogena $<1.5\text{g/L}$
- ✓ **Obstetrika:**
klinički značajno krvarenje, nivo fibrinogena $<2\text{g/L}$

Hunt B, et al on behalf of British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force (2015)
A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage.

HEMOSTATSKI ZNAČAJ FIBRINOGENA

 **Adekvatan hemostatski odgovor**

- **Rezistencija krvnog ugruška na fibrinolizu**
- **Optimalan efekat hemostatskih lekova**
- **Kompenzacija za trombocitopeniju**
- **Antagonizovanje efekta antiagregacionih lekova**

HEMOSTATSKI ZNAČAJ FIBRINOGENA

- Adekvatan hemostatski odgovor

 Rezistencija krvnog ugruška na fibrinolizu

- Optimalan efekat hemostatskih lekova
- Kompenzacija za trombocitopeniju
- Antagonizovanje efekta antiagregacionih lekova

HEMOSTATSKI ZNAČAJ FIBRINOGENA

- Adekvatan hemostatski odgovor
- Rezistencija krvnog ugruška na fibrinolizu

 Optimalan efekat hemostatskih lekova

- Kompenzacija za trombocitopeniju
- Antagonizovanje efekta antiagregacionih lekova

HEMOSTATSKI ZNAČAJ FIBRINOGENA

- Adekvatan hemostatski odgovor
- Rezistencija krvnog ugruška na fibrinolizu
- Optimalan efekat hemostatskih lekova

 **Kompenzacija za trombocitopeniju**

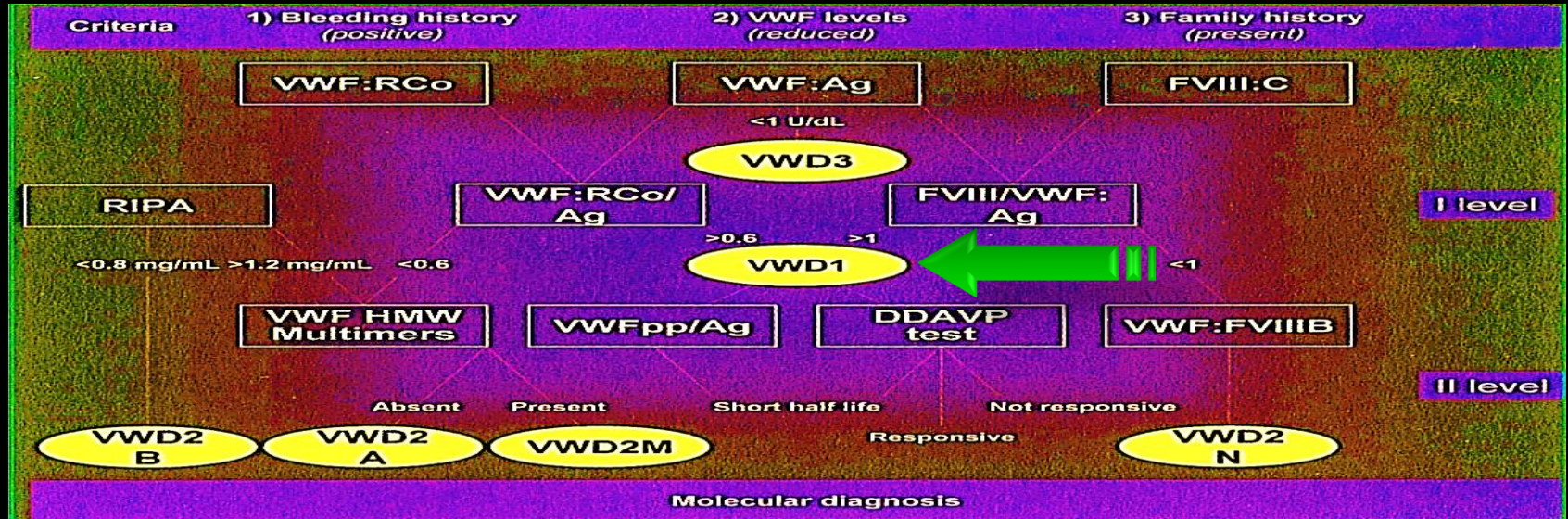
- Antagonizovanje efekta antiagregacionih lekova

HEMOSTATSKI ZNAČAJ FIBRINOGENA

- **Adekvatan hemostatski odgovor**
- **Rezistencija krvnog ugruška na fibrinolizu**
- **Optimalan efekat hemostatskih lekova**
- **Kompenzacija za trombocitopeniju**

 **Antagonizovanje efekta antiagregacionih lekova**

Tip I vWB i blagi oblik hemofilije A



1 izbor: dezmopresin (DDAVP), traneksmična kiselina

2 izbor: koncentrat FVIII (npr. Humate P: FVIII:C i vWF)

3 izbor: krioprecipitat

Callum JL, et al. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. Transf Med Res 2009;23:177-88.

O'Shaughnessy DF, et al. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol 2004;126:11-28.

Tip I vWB i blagi oblik hemofilije A

Doziranje krioprecipitata

- ✓ Odrasli: 10-12 jedinica (2 x na dan)
- ✓ Deca: 1 jedinica na 6kg t.m. (2 x na dan)

Level IV evidence, grade C recommendation

Droubatchevskaia N, et al. Guidelines for cryoprecipitate transfusion. BCMJ 2007;49:441-5.

Kongenitalna deficijencija FXIII

1 izbor: koncentrat FXIII (Fibrogammin P)

2 izbor: krioprecipitat

Doziranje krioprecipitata

✓ 1 jedinica na 10kg t.m. svakih 7-14 dana

Level IV evidence, grade C recommendation

Droubatchevskaia N, et al. Guidelines for cryoprecipitate transfusion. BCMJ 2007;49:441-5.

Callum JL, et al. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. Transf Med Res 2009;23:177-88.

Krvarenje: trombolitična terapija

- ❖ Tkivni aktivator plazminogena (t-PA) u dozi 150mg: fibrinogen < 0.7g/L kod 25% pacijenata, hemoragijski sindrom

Califf RM, et al: Hemorrhagic complications associated with the use of intravenous tissue plasminogen activator in the treatment of acute myocardial infarction. Am J Med 1988;85:353-9.

- ❖ Streptokinaza: fibrinogen < 0.5g/L kod 87% pacijenata

Verstraete M, et al: Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Report from the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator. Lancet 1985;1:842-7.

✓ Uzroci krvarenja:

**hipofibrinogenemija, deplecija FV i FVIII,
antikoagulacioni efekti fdp, antiatrombocitni efekti**

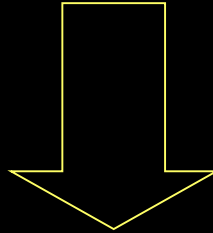
Sane DC, et al: Bleeding during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Mechanisms and management. Ann Intern Med 1989;111:1010-22.

**Tretman hemoragijskih komplikacija/hipofibrinogenemije:
10 jedinica krioprecipitata**

Stečeni deficit fibronektina

❖ Deficit fibronektina: velika hirurgija, trauma, opekotine, sepsa

Saba TM, et al. Reversal of fibronectin and opsonic deficiency in patients: A controlled study. Ann Surg 1984;199:87-96.



❖ Deficit fibronektina: slabi sposobnost MFS u uklanjanju necelularnog debrisa, što rezultira akumulacijom mikroagregata fibrina/debrisa kolagena/imunskih kompleksa (doprinose MOD kod kritično obolelih).

Reilly JT, et al. Fibronectin in blood products - An in vitro and in vivo study. J Clin Pathol 1983;36:1377-81.

❖ Fibronektin se vezuje za *Staphylococcus aureus*

- niska koncentracija fibronektina korelira sa povećanom incidencom infekcije i lošijim preživljavanjem kod traumatizovanih.

Scovill WA, et al: Disturbances in circulating opsonic activity in man after operative and blunt trauma. J Surg Res 1977;22:709-16.

Scovill WA, et al: Deficits in reticuloendothelial humoral control mechanisms in patients after trauma. J Trauma 1976;16:898-904.

Stečeni deficit fibronektina

❖ Studija preseka (N=14 traumatizovanih i hirurških pacijenata)

- primena krioprecipitata dovodi do neposredne korekcije nivoa fibronektina/opsoninske aktivnosti plazme.

Saba TM, et al: Reversal of fibronectin and opsonic deficiency in patients: A controlled study. Ann Surg 1984;199:87-96.

❖ Sepsa

- poboljšanje funkcije bubrega i pluća, promene u perifernoj hemodinamici

Poon MC. Cryoprecipitate: Uses and alternatives. Transfus Med Rev 1993;7:180-192.

Droubatchevskaia N, et al. Guidelines for cryoprecipitate transfusion. BCMJ 2007;49:441-5.

❖ Primena krioprecipitata

- oporavak fibronektina oko 50%, polu-život 17-25 časova

Reilly JT, et al. Fibronectin in blood products - An in vitro and in vivo study. J Clin Pathol 1983;36:1377-81.



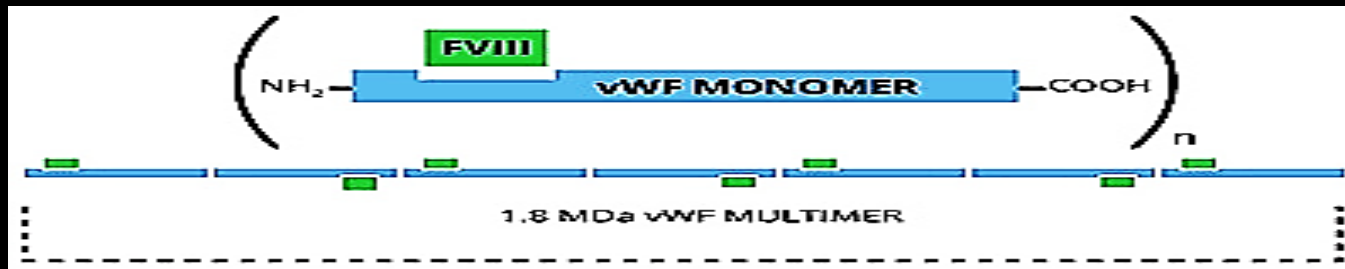
Klinički značaj nadoknade fibronektina nije potvrđen!

Hemoragijska dijateza u uremiji

- ❖ Etiologija hemoragijske dijateze: trombocitopatija, poremećaj trombocitno-endotelnih interakcija, ekscesivno oslobađanje NO iz endotela, anemija, heparin

Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999;94:2569-74.

Livio M, et al. Uraemic bleeding: Role of anaemia and beneficial effect of red blood cell transfusions. *Lancet* 1982; 2:1013-15.



- ❖ Krioprecipitat kod 6 pacijenata sa uremijom i srednjom vrednošću vremena krvarenja 18min (opseg, 16-20min)
 - 4 časa nakon primene krioprecipitata: skraćenje VK za prosečno 9.5min (6-12 min)
- ❖ Krioprecipitat (10 jedinica) kod 5 pacijenata sa uremijom, VK produženo za 15 min; skraćenje VK kod 2 pacijenta

Janson PA, et al. Treatment of bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate. *N Engl J Med* 1980;303:1318-22.

Triulzi DJ, Blumberg N. Variability in response to cryoprecipitate treatment for hemostatic defects in uremia. *Yale J Biol Med* 1990;63:1-7.

Krioprecipitat se retko primenjuje u uremiji.

UJED ZMIJE

1. NEUROLOŠKA TOKSIČNOST

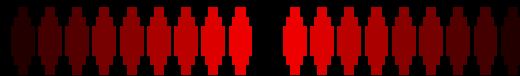
2. HEMATOLOŠKA TOKSIČNOST

**Primarna hematološka toksičnost:
brza potrošnja fibrinogena i razvoj akutne koagulopatije**

Callum JL, et al. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. Transf Med Res 2009;23:177-88.



MASIVNO KRVARENJE



AKUTNO NEKONTROLISANO KRVARENJE

Masivno krvarenje je najčešće:

- ✓ Teška trauma
- ✓ Hirurgija
- ✓ GIT krvarenje
- ✓ Obstetrične komplikacije

Rano prepoznavanje patofiziološkog mehanizma i neodložna intervencija su od ključnog značaja za zbrinjavanje krvarenja!

TEŠKA TRAUMA

- jedan od glavnih zdravstvenih problema sa kojima se suočava moderno društvo-



Murray CJ, Lopez AD: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997.

World Health Organisation: World Health Statistics 2009: Cause-specific mortality and morbidity.[[http://www.who.int/whosis/whostat/ EN WHS09 Table2. pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Table2.pdf)]

TEŠKA TRAUMA

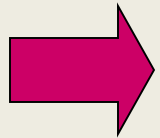
- Trauma je jedan od vodećih uzroka smrti, posebno kod mladih i adolescenata (1 od 10 smrtnih ishoda).
- Glavni uzroci ranog smrtnog ishoda nakon velikih povreda: nekontrolisano krvarenje i povrede CNS.
- **Zbog iskrvavljenja umire 30-40% teško povređenih pacijenata, od kojih 50% izgubi život u prva 24 časa.**
- **Traumom uzrokovana koagulopatija je često uzrok ranog smrtnog ishoda.**
- Lečenje koagulopatije: pristupi se razlikuju, neretko neefikasno
Neophodnost: razumevanje patofizioloških mehanizama razvoja koagulopatije, pravovremenost dijagnostikovanja, implementacija dobrih terapijskih strategija

Theusinger OM, et al. Transfusion in trauma: why and how should we change our current practice? Curr Opin Anaesth 2009;22:305-12.

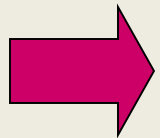
Fries D, et al. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. Curr Opin Anaesth 2009;22:267-74.

MASIVNO KRVARENJE

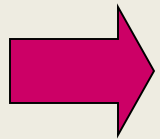
Povrede organa u grudnom košu, trbušnoj duplji, maloj karlici i retroperitoneumu, povrede velikih krvnih sudova, ortopedske povrede, udružene povrede.



Gubitak najmanje 100% cirkulatornog volumena krvi **unutar 24 časa**

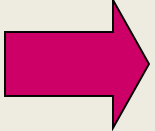


Gubitak najmanje 50% cirkulatornog volumena krvi **unutar 3 časa**

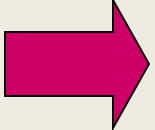


Gubitak krvi brzinom većom od 150ml/min ili 1.5ml/min/kg (duže od 20 minuta**)**

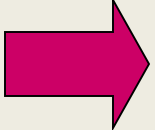
MASIVNA TRANSFUZIJA



Transfuzija **10/više jedinica eritrocita** (>3000mL)
unutar 24 časa



Transfuzija **4/više jedinica eritrocita** unutar 1 časa
u kontekstu aktivnog krvarenja



Izmena **50% cirkulatornog volumena** (1500 mL)
za 3 časa

RANIJE TUMAČENJE RAZVOJA KOAGULOPATIJE

1. Gubitak faktora koagulacije/trombocita krvarenjem
2. Potrošnja faktora koagulacije/trombocita
3. Dilucija i.v. primenom tečnosti
4. Hipotermija, metabolička acidoza

ZAČARANI KRUG KOAGULOPATIJE!

AKUTNA KOAGULOPATIJA U TRAUMI

PRIMARNI ODGOVOR



- ✓ TRAUMA
- ✓ ŠOK

SEKUNDARNI POREMEĆAJI



- ✓ HEMODILUCIJA
- ✓ POTROŠNJA

PRIMARNA ENDOGENA FAZA

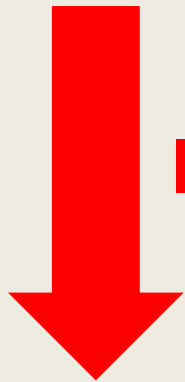
- ☐ Traumom indukovana koagulopatija - TIK
- ☐ Akutna traumatska koagulopatija - ATK
- ☐ Akutna koagulopatija traumatskog šoka - AKoTŠ
- ☐ Endogena akutna koagulopatija - EAK

Hess JH, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. J Trauma 2008.

Brohi K, et al. Acute traumatic coagulopathy. J Trauma 2003.

MacLeod JB, et al. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. J Trauma 2003.

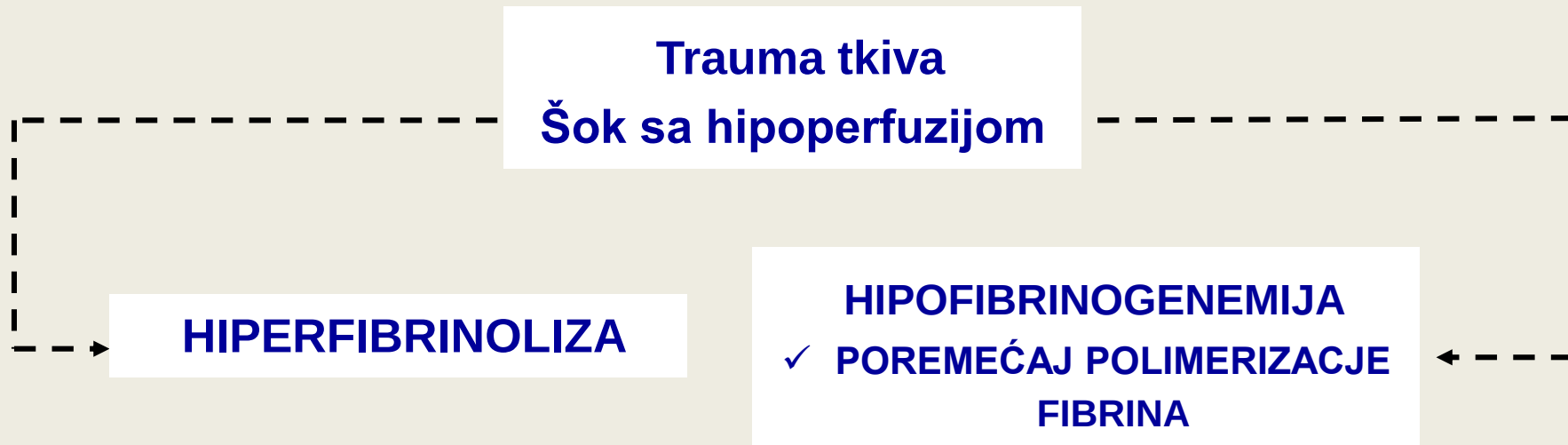
Patofiziološki aspekti traumatske koagulopatije



Inicijatori traumatske koagulopatije

- TRAUMA
- ŠOK
- HEMODILUCIJA
- HIPOTERMIJA
- ACIDEMIJA
- INFLAMACIJA

Inicijatori TIK



**Odlike TIK neposredno nakon povrede:
sistemska antikoagulacija i hiperfibrinoliza!**

Gubitak i potrošnja faktora koagulacije, dilucija i acidemija nisu značajni faktori u ranoj fazi razvoja koagulopatije. Ovi faktori imaju značajnu ulogu u produbljavanju koagulopatije (kasna faza razvoja koagulopatije).

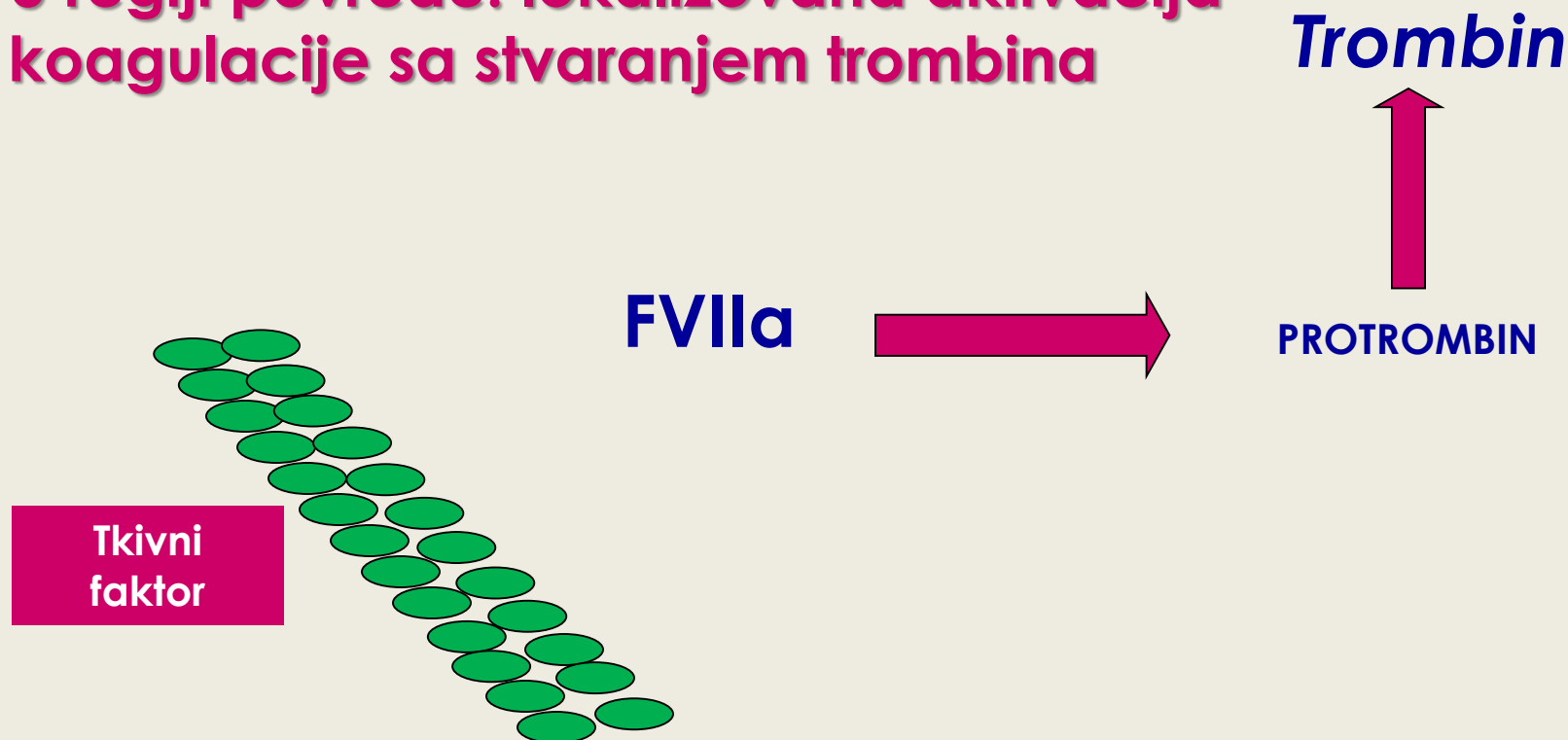
Centralna uloga proteina C



- ✓ **CENTRALNU ULOGU U PATOFIZIOLOŠKOM MEHANIZMU
RAZVOJA RANE TRAUMATSKE KOAGULOPATIJA IMA
KONTROLNI MEHANIZAM: PUT AKTIVIRANOG PROTEINA C.**

TKIVNI FAKTOR: SPOLJNI PUT KOAGULACIJE

U regiji povrede: lokalizovana aktivacija koagulacije sa stvaranjem trombina

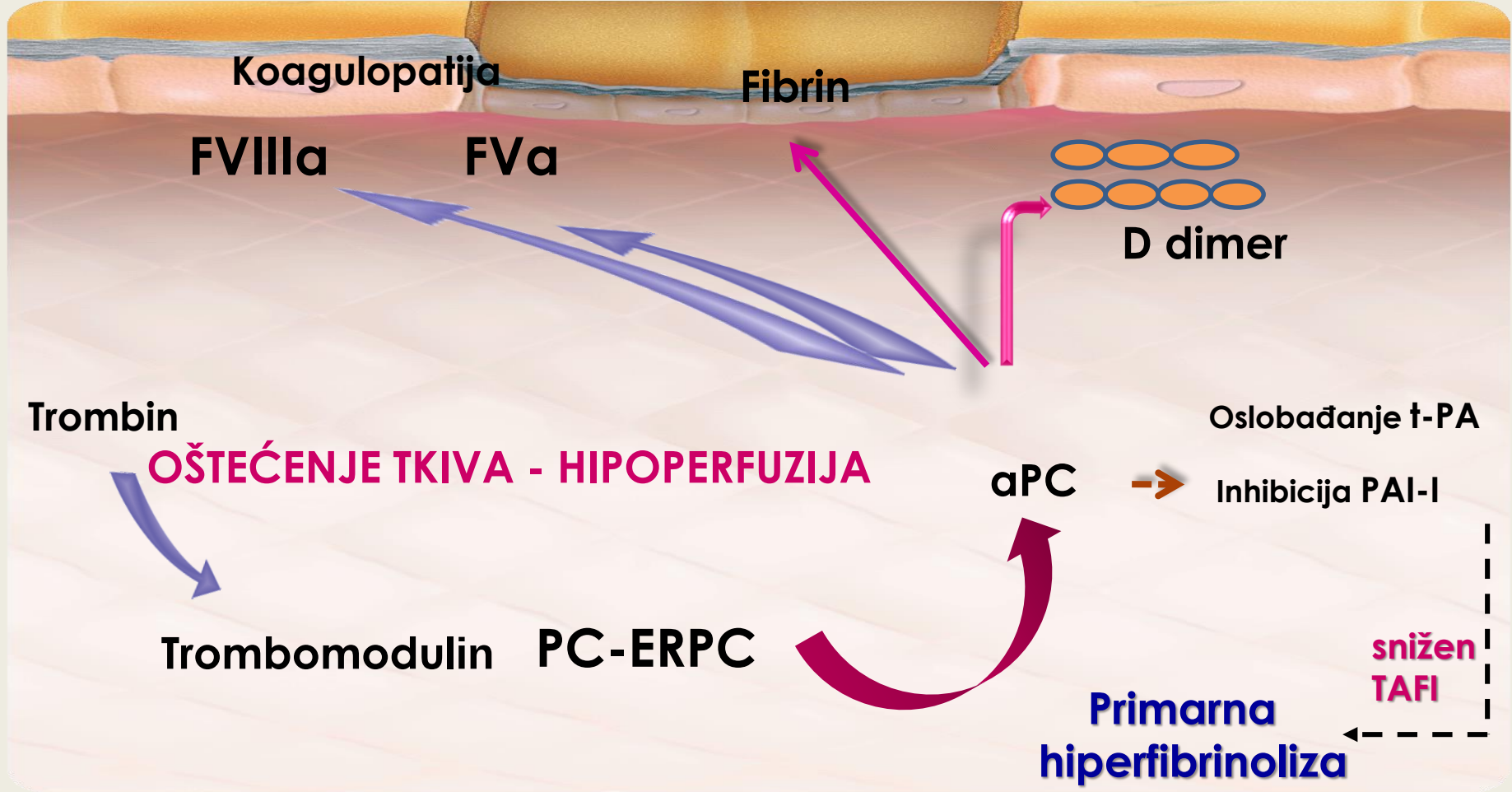


Rano stvaranje FXa, FIIa, FVa, FVIIIa na mestima oštećenja endotela: potrošnja faktora koagulacije lokalizovana je na mestu povrede!

PUT AKTIVIRANOG PROTEINA C

Akutna Koagulopatija Traumatskog Šoka

Klinički: značajno krvarenje



Increased Mortality Associated With the Early Coagulopathy of Trauma in Combat Casualties

Sarah E. Niles, MD, MPH, Daniel P. McLaughlin, MD, Jeremy G. Perkins, MD, Charles E. Wade, PhD, Yuanzhang Li, PhD, Philip C. Spinella, MD, and John B. Holcomb, MD

Prisutna kod 1/4 traumatizovana bolesnika, uzrokuje četverostruko povećanje mortaliteta.

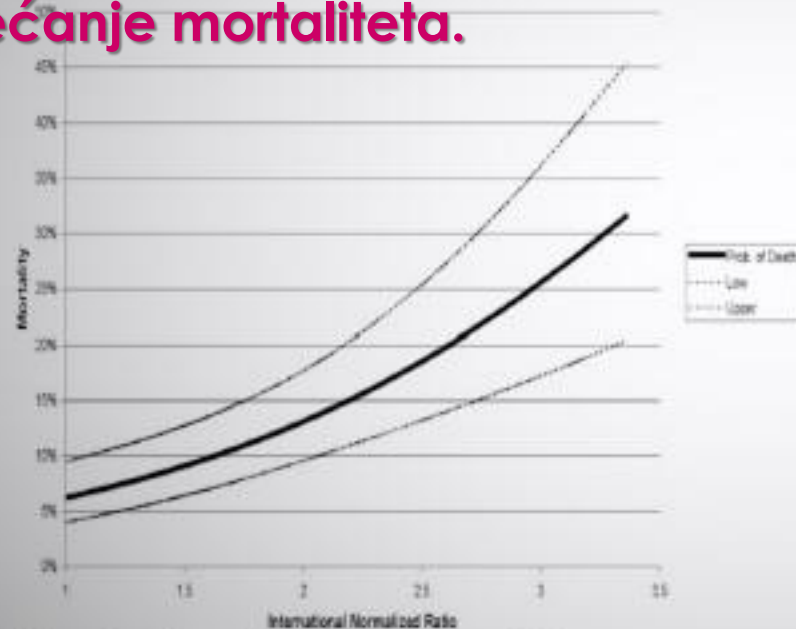


Fig. 1. The trend of INR associated with mortality with 95% CI by univariate analysis.

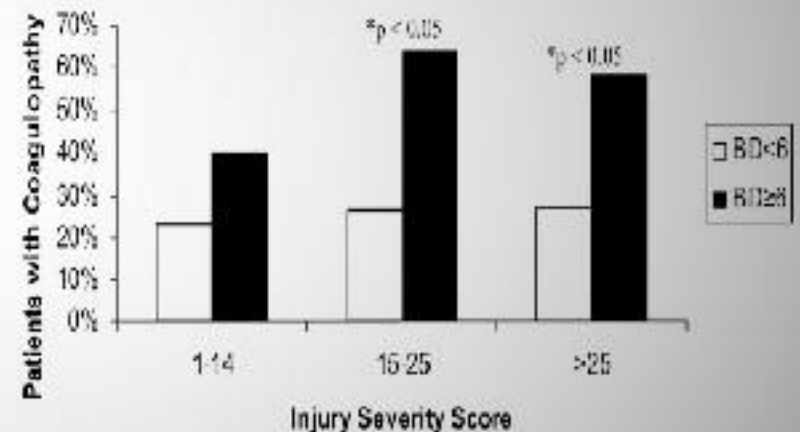


Fig. 2. Prevalence of coagulopathy by ISS and BD in patients requiring a blood transfusion.

•347 transfused combat casualties (Iraq), 91% penetrating

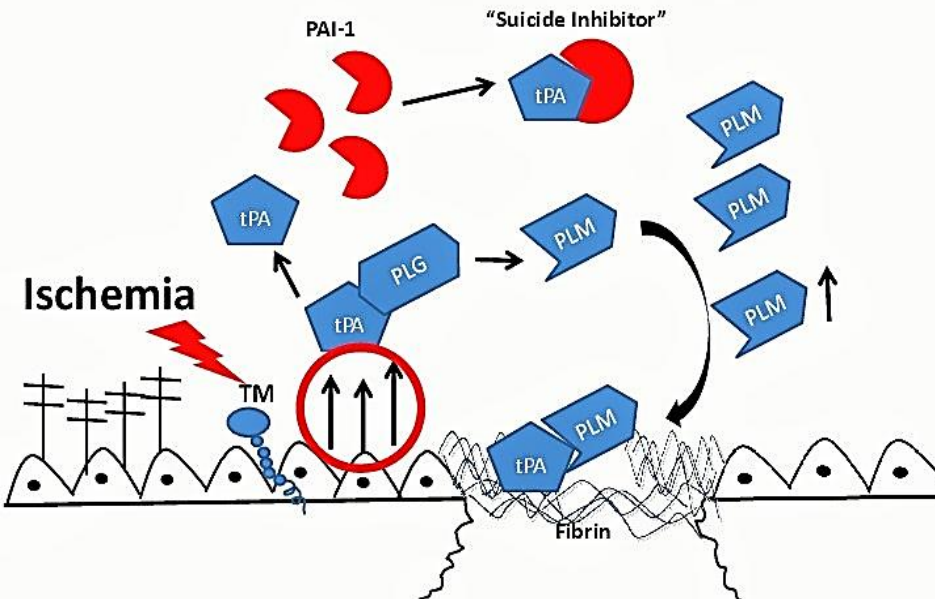
PRIMARNA HIPERFIBRINOLIZA

**Fundamentalna odlika rane traumatske koagulopatije.
Razvija se unutar prvog časa nakon povrede!**

Thorsen K, et al. Clinical and cellular effects of hypothermia, acidosis and coagulopathy in major injury. Br Jour Surg 2011.

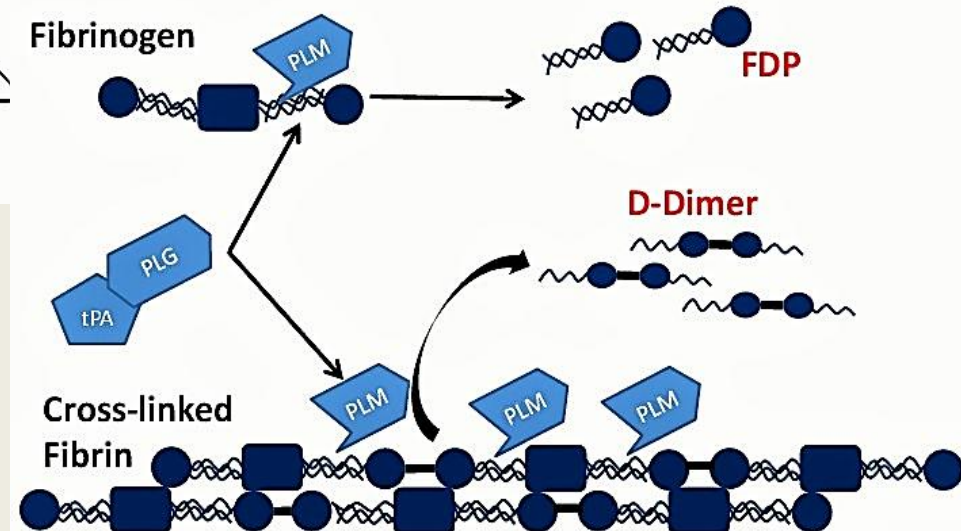
PRIMARNA HIPERFIBRINOLIZA

Shock and Hyperfibrinolysis



Primarna hiperfibrinoliza
je direktna posledica
oštećenja tkiva i šoka.

Fibrin and Fibrinogen-olysis



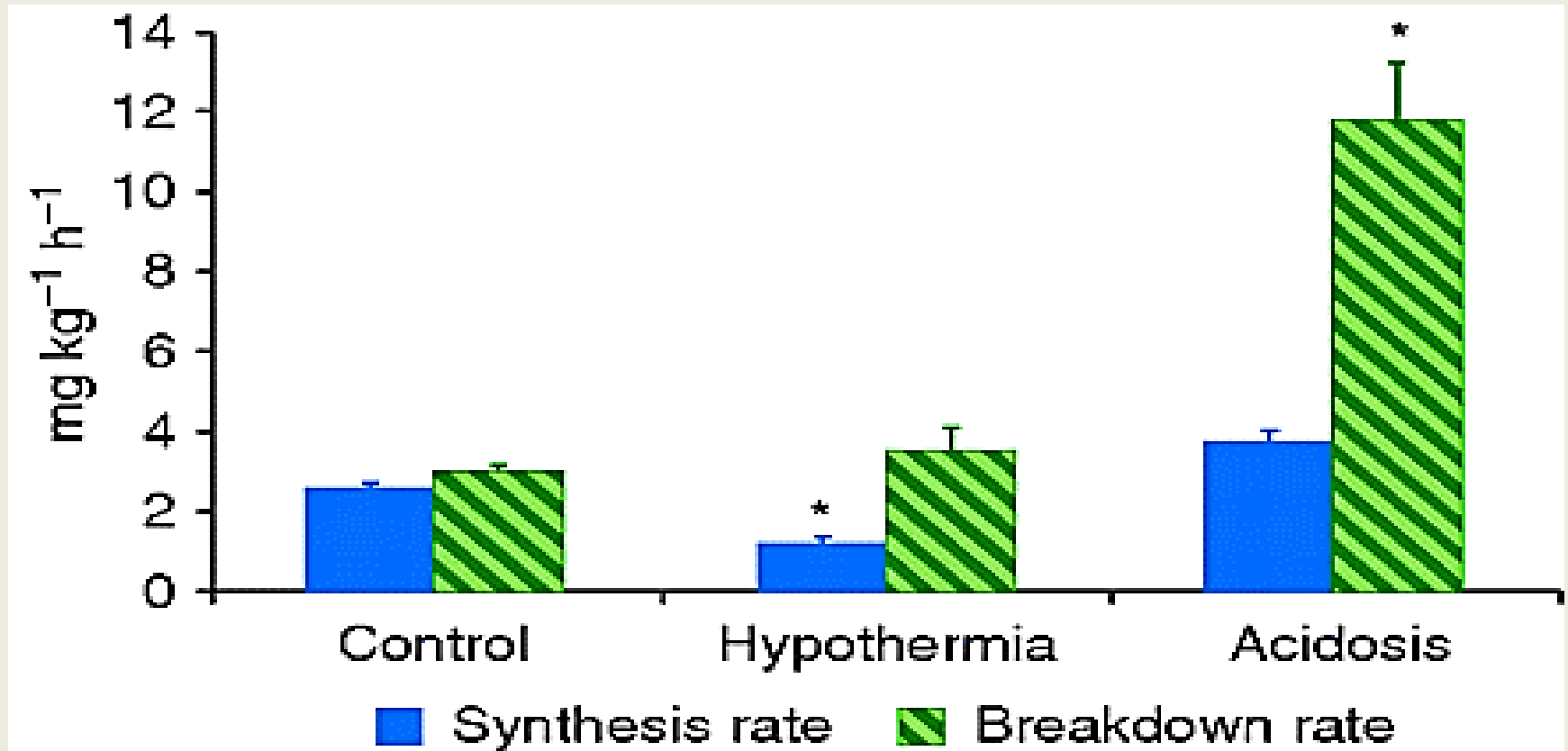
Uticaj traume na metabolizam fibrinogena

Deficit fibrinogena – rana faza (čest nalaz kod mladih zdravih osoba):
nekontrolisano krvarenje, smanjeno preživljavanje



Sinteza i razgradnja fibrinogena

- efekti hipotermije i acidoze -



Martini WZ, et al. Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. J Trauma 2005;58:1002-9.
Martini WZ, Holcomb JB. Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. Ann Surg 2007;246:831-5.

DILUCIONI PRAG

- **Kritična dilucija za hemostatsku aktivnost faktora koagulacije nastaje nakon gubitka 1.2 volumena krvi.**
- **Kritična dilucija za fibrinogen može nastati nakon gubitka/izmene 1/50% cirkulatornog volumena krvi.**
- **Kritična dilucija za trombocite nastaje nakon izmene 1.5-2 volumena krvi.**

Ukoliko je inicijalna koncentracija fibrinogena normalna (mlade zdrave osobe), kritična koncentracija fibrinogena se može postići nakon gubitka 50% cirkulatornog volumena (ostali hemostatski faktori u okviru zadovoljavajućih aktivnosti i ne zahtevaju nadoknadu).

ACIDOZA

Destabilizuje vezivanje faktora koagulacije i fosfolipida.

- ✓ **Redukuje aktivnost protrombinaze za 50%, 70% i 90% pri pH vrednostima od 7.2 – 6.8.**
- ✓ **Uzrokuje poremećaj polimerizacije fibrina i smanjuje stabilnost krvnog ugruška.**

Efekti sniženih vrednosti pH 7.4-7.15 su identični efektima snižene telesne temperature: 36°C-32°C.

Koegzistirajući faktor u razvoju TlC i prediktor lošeg ishoda.

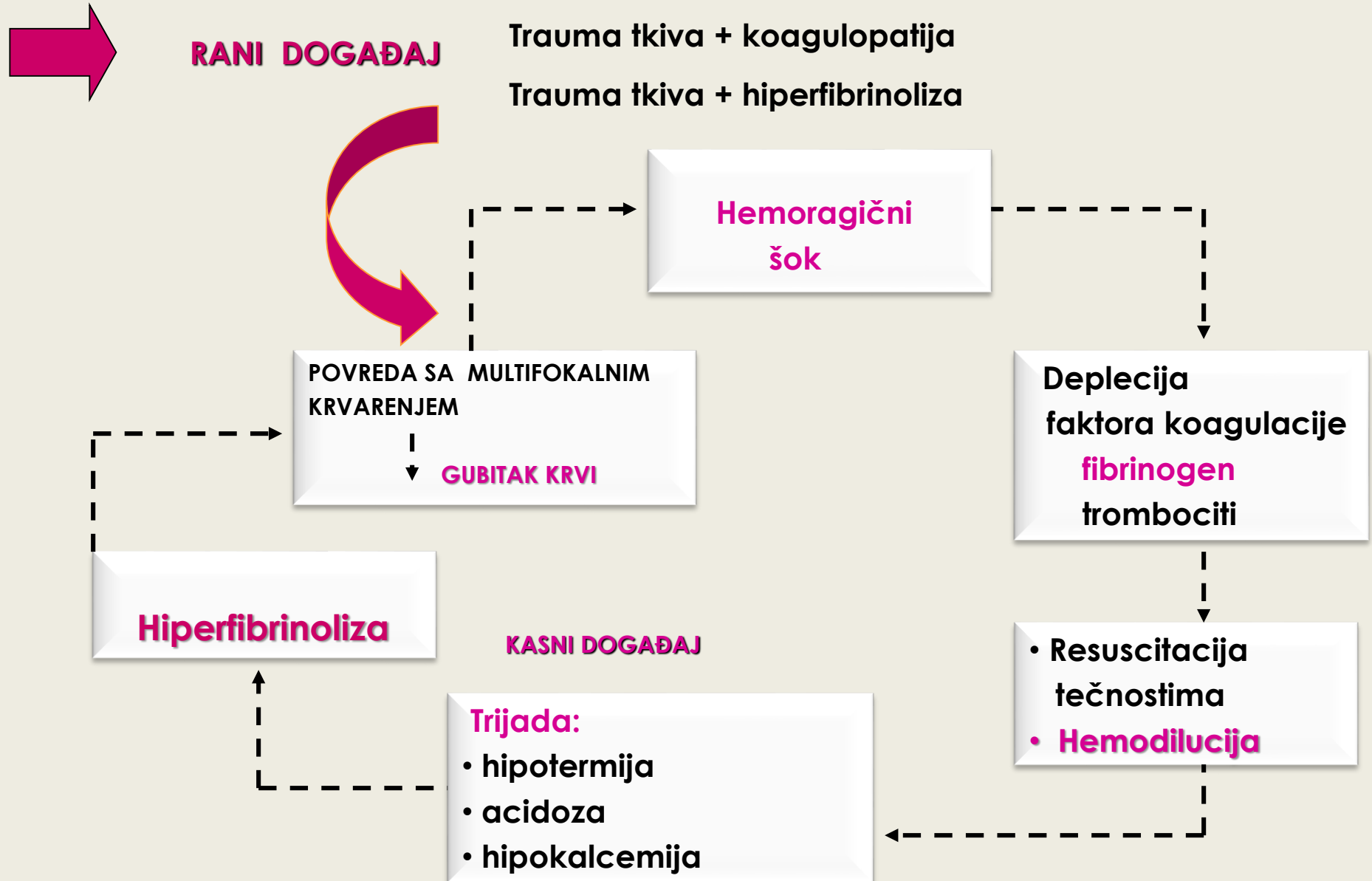
HIPOTERMIJA

Razvija se u vreme povrede.

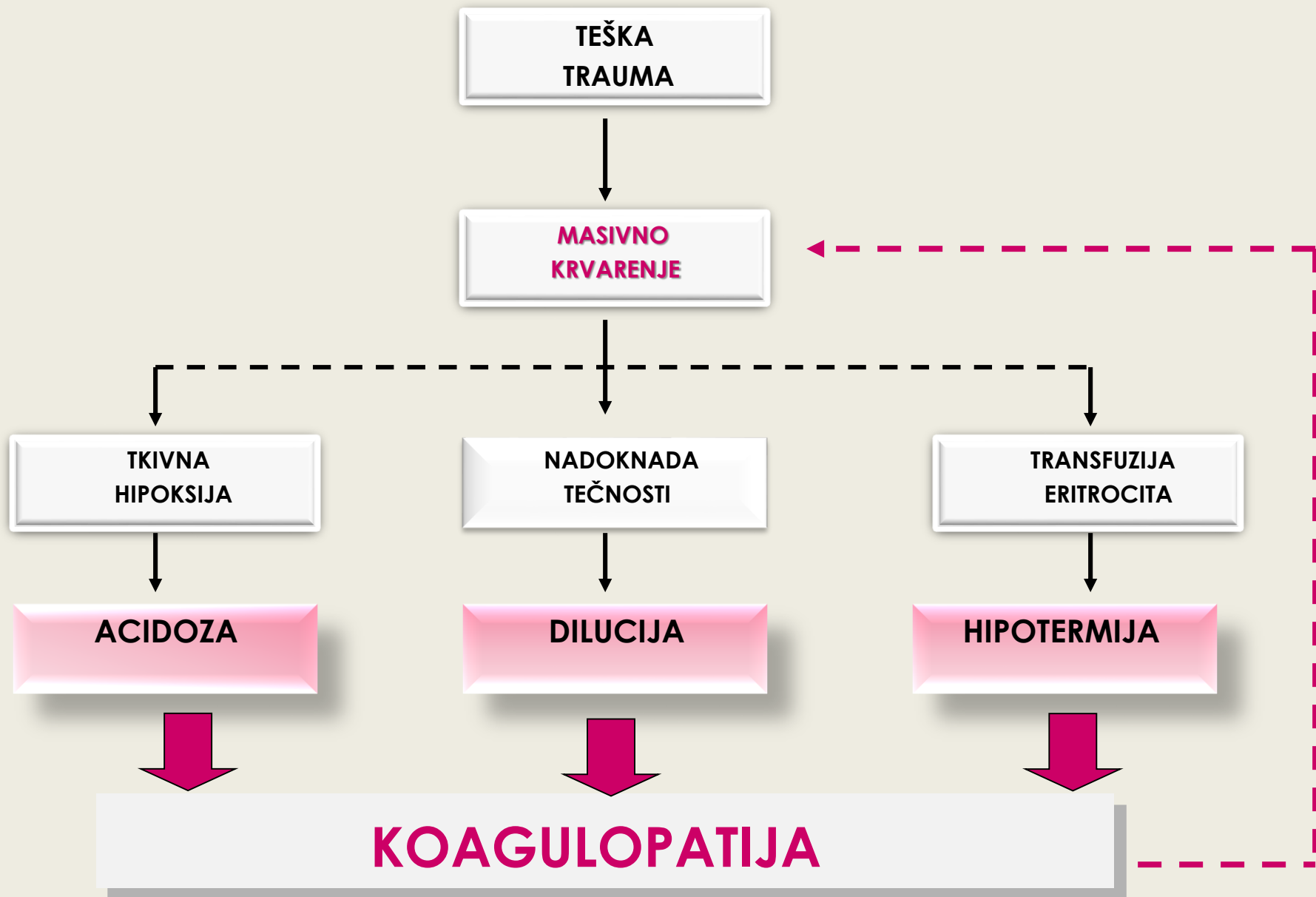
- ✓ Redukuje enzimsku aktivnost koagulacionih proteina: sniženje temperature za 1°C snižava aktivnost faktora koagulacije za 10%
- ✓ Inhibira aktivaciju trombocitnog GPIIb/IIIa/V vezivanjem vWF: najveća senzitivnost na hipotermiju
- ✓ Stimuliše fibrinolizu
- ✓ Pogoršava acidozu

Glavni faktor koji utiče na razvoj i ishod koagulopatije!

PROGRESIJA TRAUMATSKE KOAGULOPATIJE



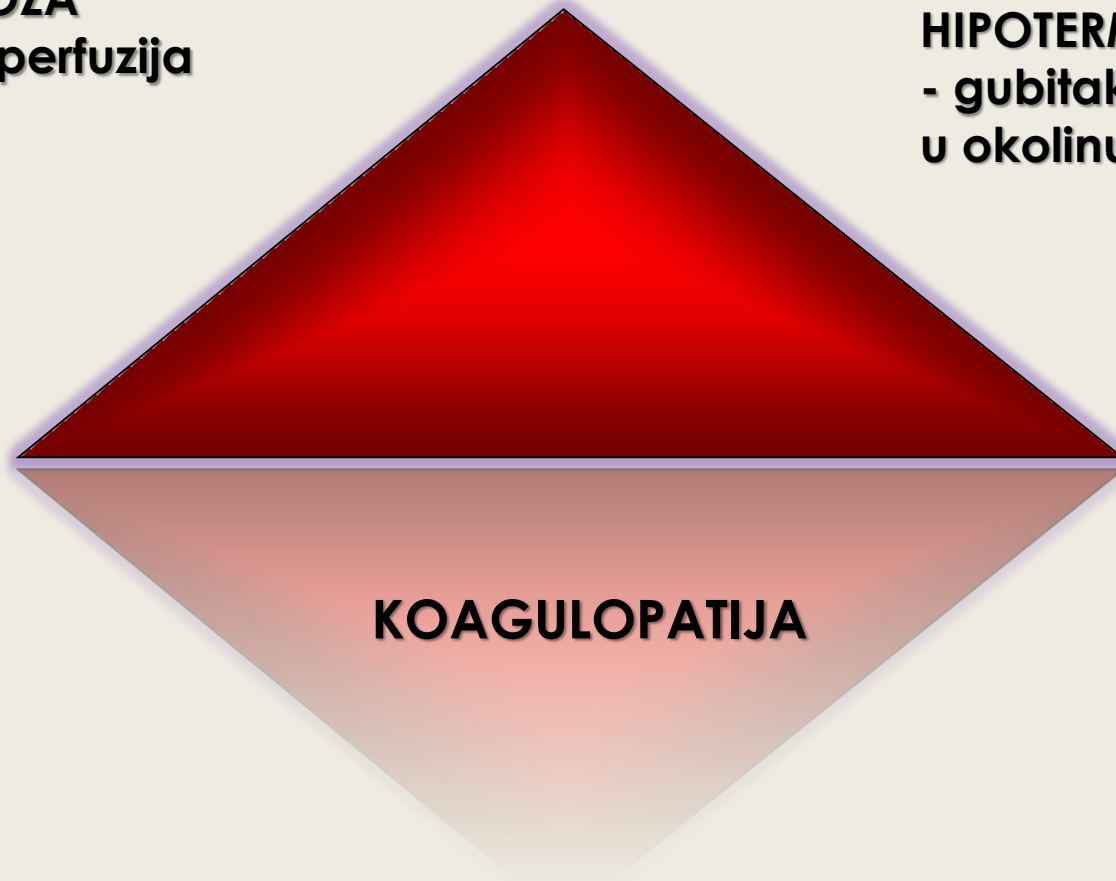
Letalna trijada masivnog krvarenja



LETALNA TRIJADA

ACIDOZA
- hipoperfuzija

HIPOTERMIJA
- gubitak temperature
u okolinu i hirurgija



KOAGULOPATIJA

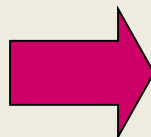
**U prisustvu letalne trijade, verovatno je da hirurška kontrola krvarenja
neće biti uspešna!**

UTICAJ DRUGIH FAKTORA NA RAZVOJ KRVARENJA

- **Hipotermija:** $T < 34^{\circ}\text{C}$
- **Acidoza:** $\text{pH} < 7.2$
- **Hipokalcemija:** jonizovani $\text{Ca} < 1\text{mmol/L}$
- **Anemija:** hemoglobin $< 100\text{g/L}$
- **Prethodno postojeći poremećaji hemostaze, lekovi**
- **Infamacija:** aktivacija koagulacije, inhibicija antikoagulacionih puteva

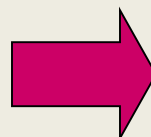
KOAGULOPATIJA - začarani krug

**Smanjena čvrstoća
krvnog ugruška**



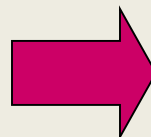
- deficit/disfunkcija fibrinogena
- rani poremećaj
- trombocitopenija/trombocitopatija
- kasni poremećaj

**Smanjena stabilnost
krvnog ugruška**



- hiperfibrinoliza – rani poremećaj
- deficit faktora XIII - kasni poremećaj

**Produženo formiranje
krvnog ugruška**



- deficit faktora koagulacije

**Nova paradigma:
heterogenost incidence, težine i ishoda koagulopatije objašnjava se genetskom determinisanošću.**

Rana dijagnoza i lečenje TIK

Rana dijagnoza i lečenje koagulopatije su ključne komponente u multidisciplinarnom pristupu kontroli krvarenja kod teško traumatizovanih bolesnika.



Tieu BH, et al. Coagulopathy: its pathophysiology and treatment in the injured patient. World J Surg 2007.
Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma patients. BJA 2005.

Neprihvatljive su preporuke prema kojima traumatizovane bolesnike treba transfundovati empirijski pre dostupnosti rezultata KKS i standardnih testova hemostaze.

**''Good judgements comes from experience
and often
experience comes from poor judgements''.**

Rita Mac Brown

VODIČI (dogmatski): preporuke

Eritrociti

- hemoglobin <100g/L
- hematokrit <30%

Zamrznuta sveža plazma

- INR >1.5

Trombociti

- <50x10⁹/L

**Koncentrat
fibrinogena/krioprecipitat**

- fibrinogen <1g/L

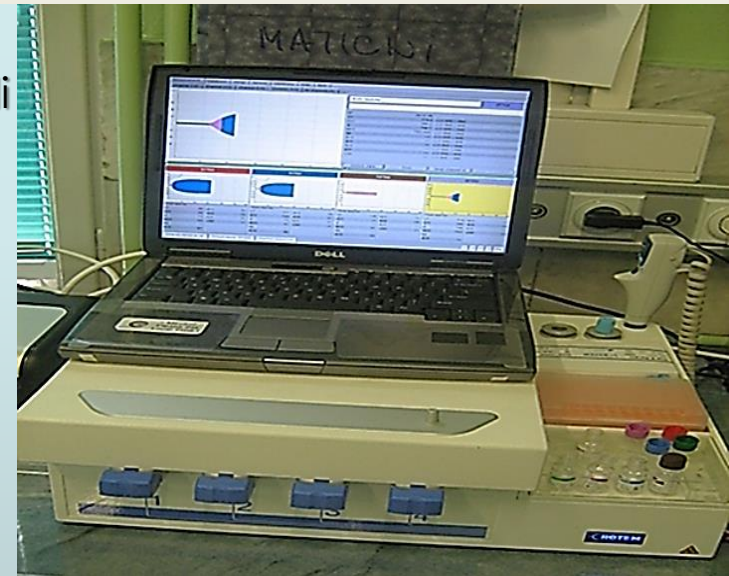
OGRANIČENJA STANDARDNIH TESTOVA

- parcijalno ispituju hemostazu, trajanje 45-60 minuta
- nisu senzitivni za antikoagulacione proteine
- uzorak plazme
- odražavaju *in vitro* koagulacioni proces u statičnim uslovima
- fibrinoliza, disfibrinogenemija, disfunkcija trombocita, efekti heparina: dijagnostički nedostaci
- pogrešna diferencijalna dijagnoza – terapijske greške

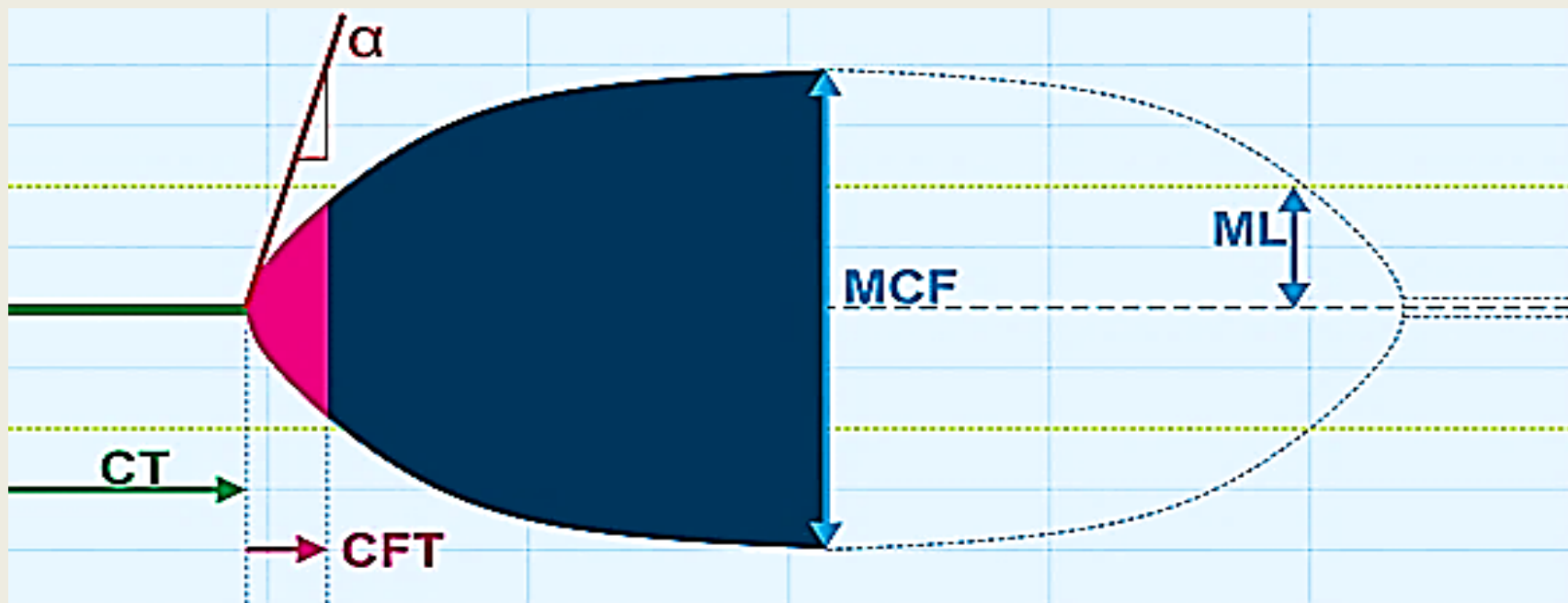
Coakley M, et al. J Cardiovasc Vasc Anaesth 2006; Kozek-Langenecker S. Minerva Anesthesiol 2007; Levrat A, et al. BJA 2008; Engstrom M, et al. Blood Coag Fibrinol 2008.

TROMBOELASTOMETRIJA /TROMBOELASTOGRAFIJA

- ❑ može se izvoditi u trauma centru i operacionoj sali
- ❑ kompjuterizovana procedura
- ❑ citrirana cela krv
- ❑ **brz rezultat: početni za 10-15 minuta**
- ❑ ispituje hemostazni sistem kao dinamičan proces
- ❑ **pouzdana detekcija specifičnih poremećaja:**
hipofibrinogenemija/poremećaji polimerizacije fibrina
trombocitopenija/trombocitopatija, hiperfibrinoliza,
deficit faktora koagulacije, efekat heparina
- ❑ **diferencijalna dijagnoza**
- ❑ **brzo donošenje kliničkih odluka**
- ❑ usmerena terapija/praćenje efekata terapije
- ❑ brza dijagnoza **hiperkoagulabilnosti**



Osnovni parametri tromboelastograma



Vreme koagulacije: CT (Clotting Time)

Vreme formiranja krvnog ugruška: CFT (Clot Forming Time)

Ugao alfa: α

Maksimalna čvrstoća krvnog ugruška: MCF (Maximum Clot Firmness)

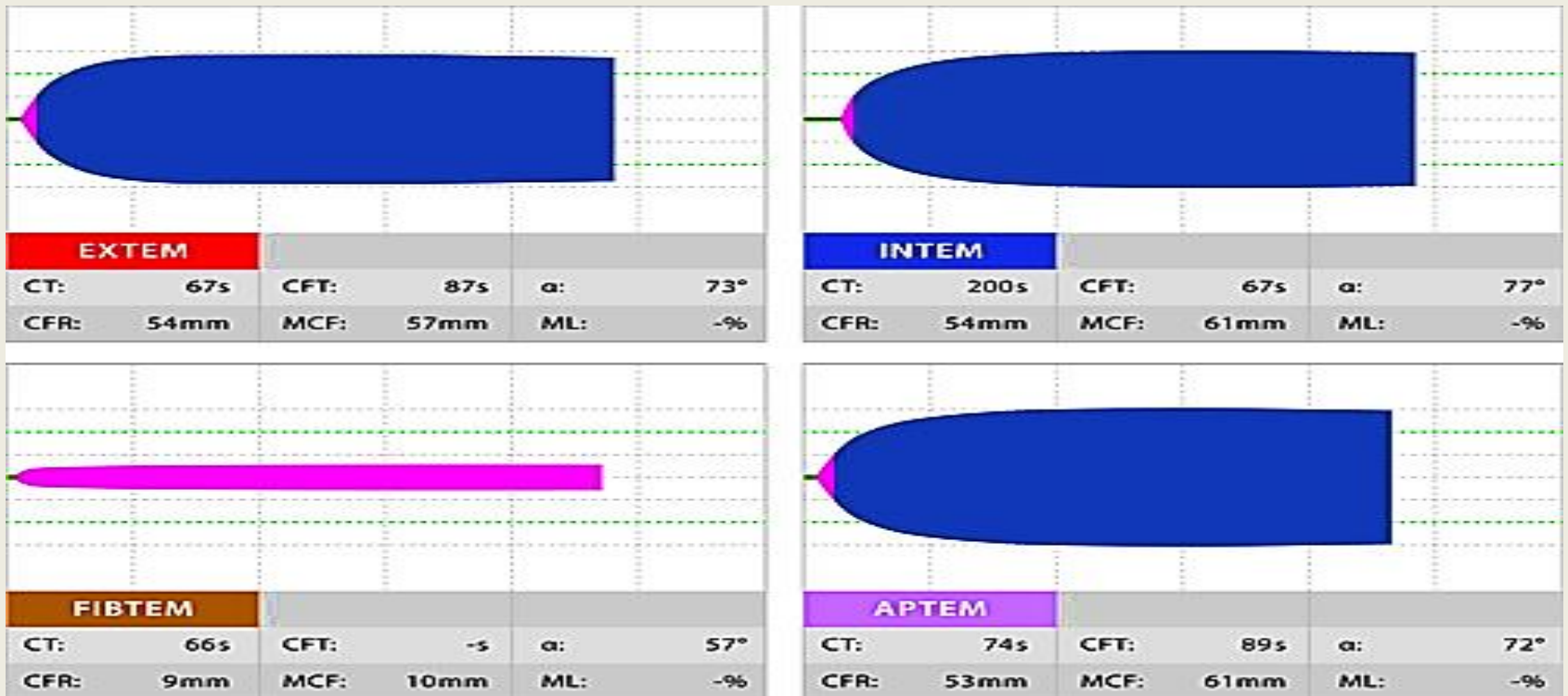
Maksimalna liza: ML (Maximum Lysis)

Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. Clin Lab Haem 2005.

Lang T, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. Blood Coagul Fibrinol 2005.

Vučelić D, et al. The role of rotational thromboelastometry in real time assessment of haemostasis in surgical setting. Srpski Arhiv za Celokupno Lek 2010.

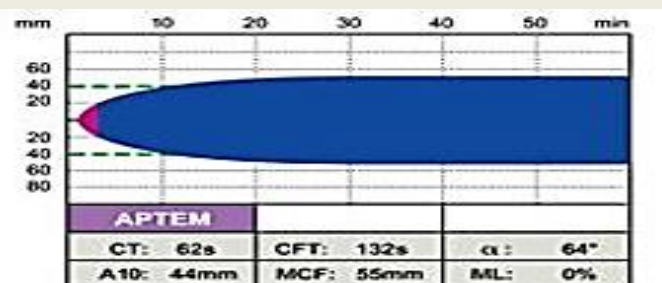
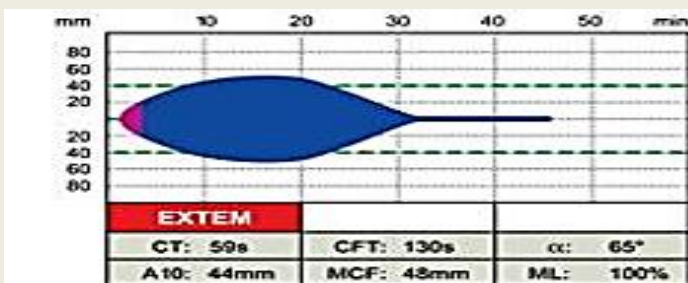
Tromboelastometrija - testovi



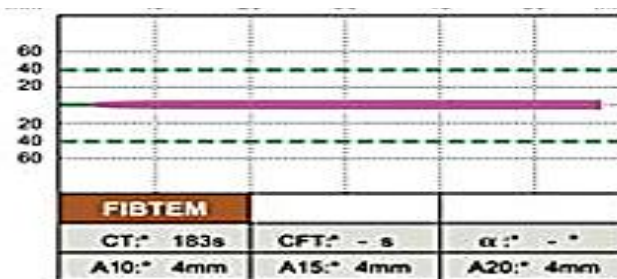
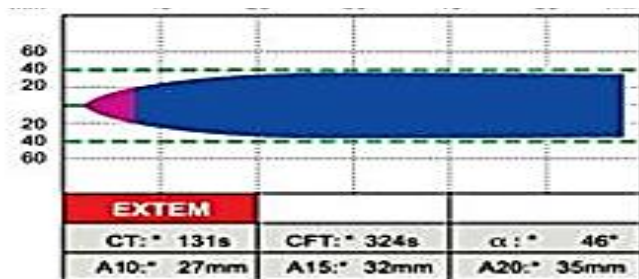
Normalan hemostatski profil

Vučelić D, et al. The role of rotational thromboelastometry in real time assessment of haemostasis in surgical setting. Srp Arh Celok Lek 2010.

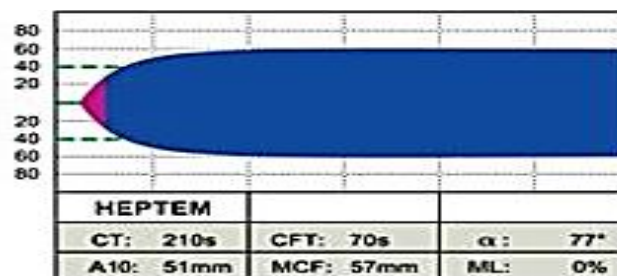
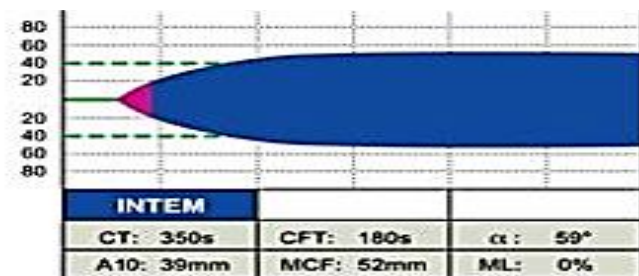
Interpretacija rezultata TEM®



EXTEM vs. APTM: Hiperfibrinoliza u EXTEM testu, normalizacija temograma u APTM testu potvrđuje prisustvo hiperfibrinolize i ukazuje na potrebu primene antifibrinolitika.

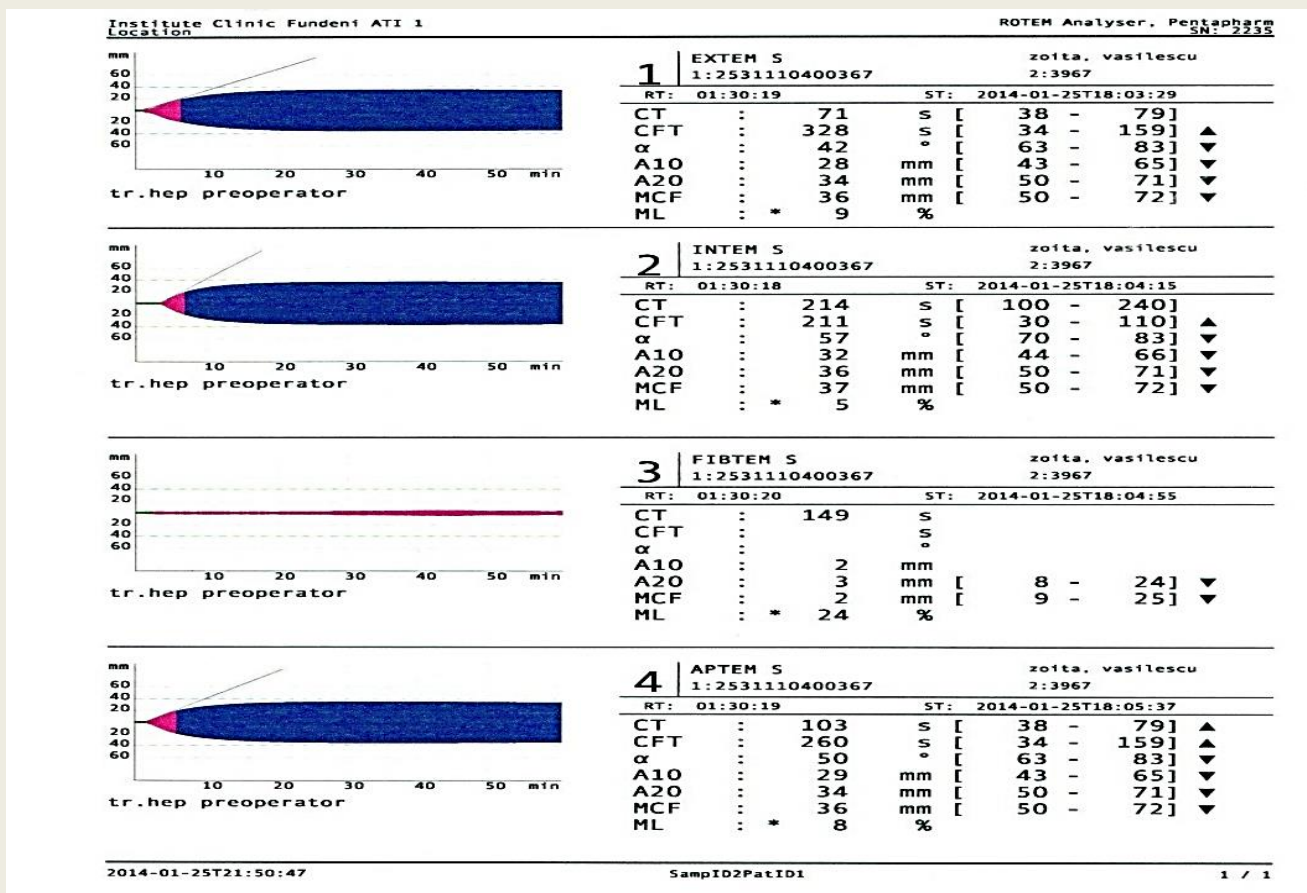


EXTEM vs. FIBTEM: Smanjena čvrstoća krvnog ugruška u EXTEM testu. FIBTEM test prikazuje smanjen doprinos fibrinogena u formiranju krvnog ugruška i ukazuje na potrebu primene fibrinogena.

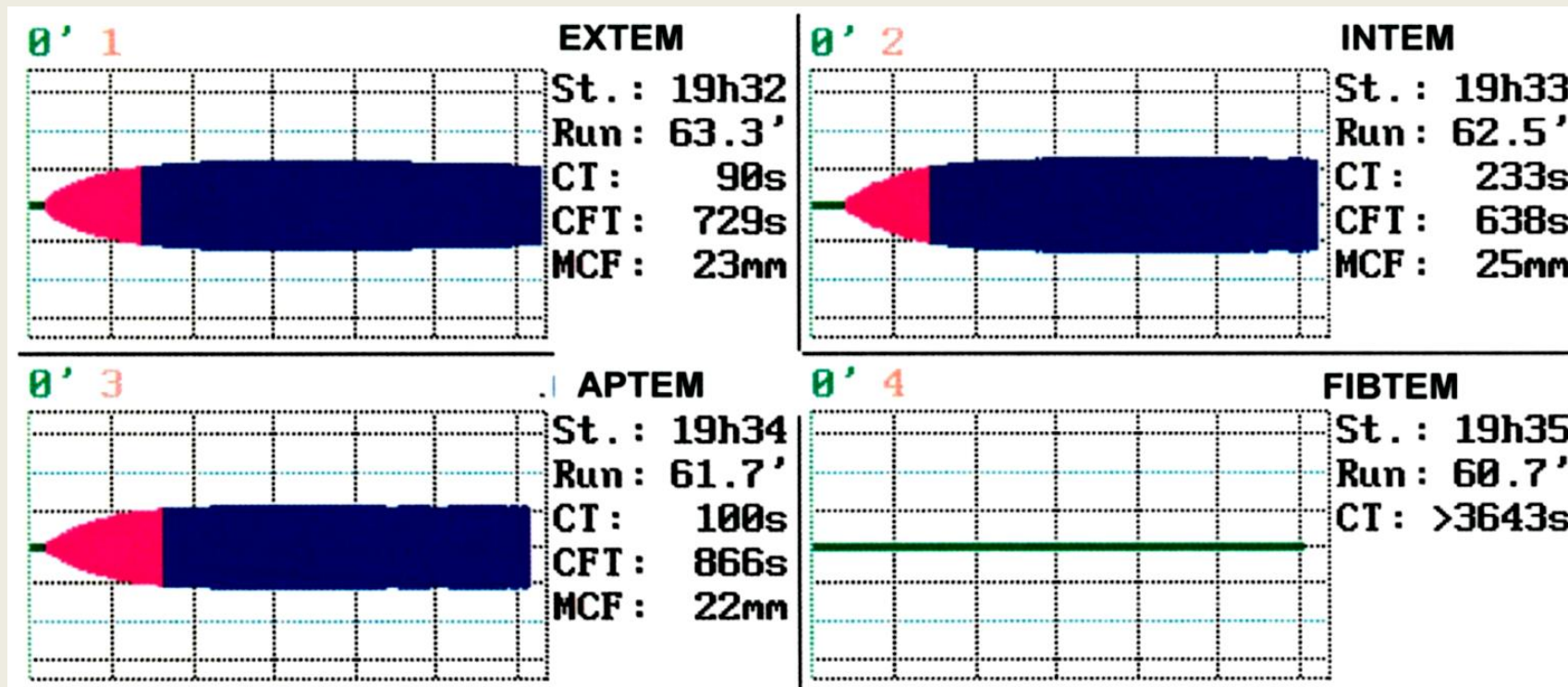


INTEM vs. HEPTM: Produžena faza inicijacije u INTEM testu. Normalizacija CT u HEPTM testu potvrđuje prisustvo izolovanog efekta heparina i ukazuje na potrebu reverzije efekata heparina.

Hipofibrinogenemija/poremećaj polimerizacije fibrina

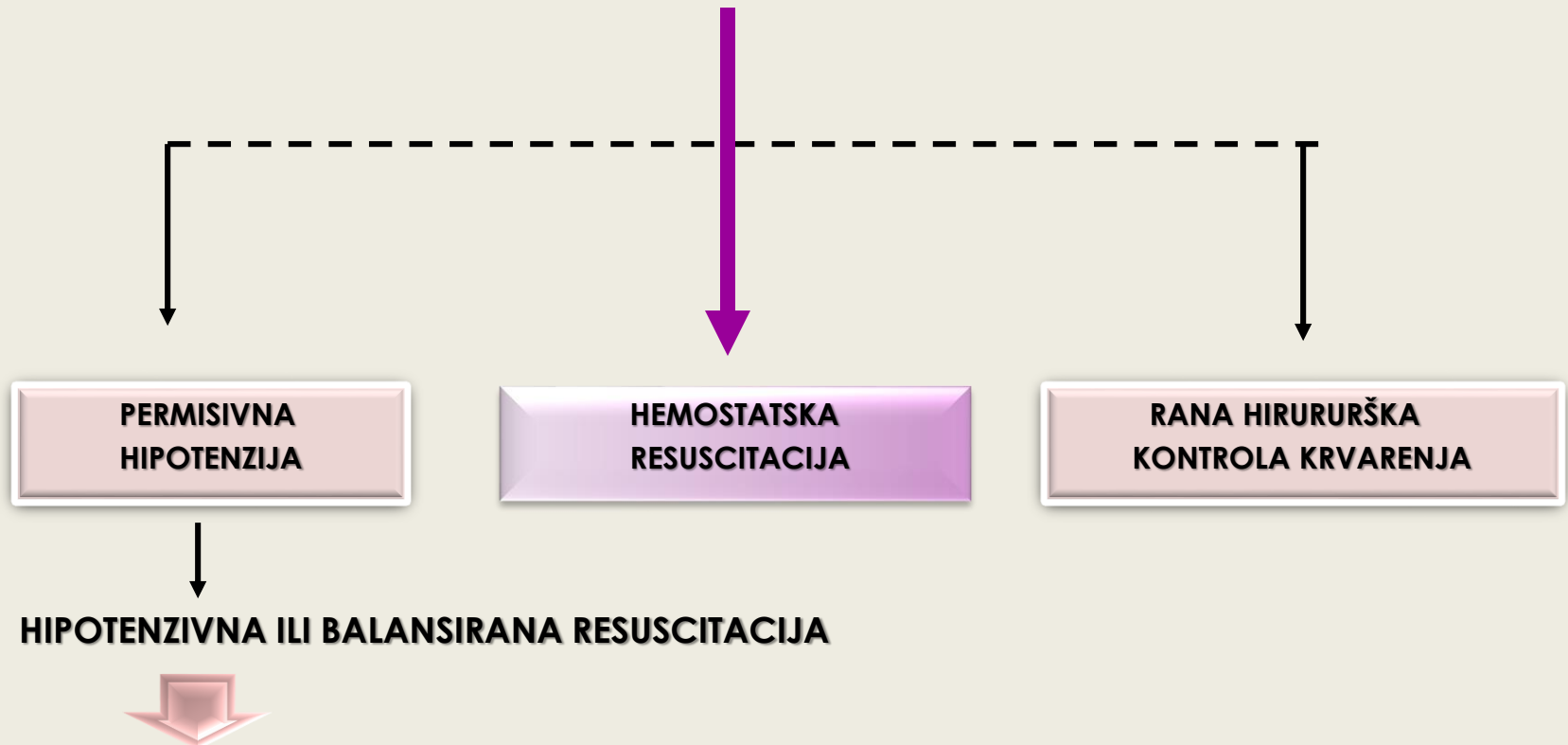


FIBTEM test: potpuni nedostatak fibrinogena u masivnom krvarenju



TERAPIJSKI PRISTUPI

KONTROLISANA RESUSCITACIJA



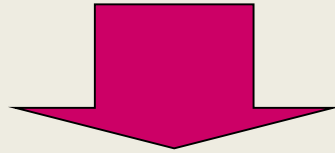
Održavanje krvnog pritiska na vrednostima nižim od normalnih (sistolni krvni pritisak 80-100mmHg – održavanje radijalnog pulsa) pospešuje stvaranje trombina i postizanje hemostaze, uz obezbeđivanje dovoljne perfuzije organa.

- Izuzetak: traumatske povrede mozga i kičmene moždine

PRISTUP TEŠKO POVREĐENIM PACIJENTIMA

- **Optimizacija ventilacije**
- **Zagrevanje**
- **Korekcija acido-baznih poremećaja**
- **Korekcija hipokalcemije**
- **Korekcija hemodinamskog statusa: ograničenje prekomerne primene kristaloida u cilju smanjenja hemodilucije**

HEMOSTATSKA RESUSCITACIJA



- Rana primena krvi i krvnih produkata kao primarne resuscitacione tečnosti
- **Tretman akutne traumatske koagulopatije**
- **Prevenција razvoja dilucione koagulopatije**

Indikacije za primenu fibrinogena

KLINIČKI ZNAČAJNO KRVARENJE

ROTEM nalaz funkcionalnog deficita fibrinogena:

EXTEM MCF < 50mm

FIBTEM MCF < 12mm

Nivo fibrinogena < 1.5 – 2.0 g/L

FIBRINOGEN - doziranje

POČETNA DOZA

- koncentrat fibrinogena 3-4g/70kg
- krioprecipitat 50mg/kg (15-20 jedinica/70kg)

Ponavljane doze: na osnovu post-terapijskih rezultata ROTEM

CILJNE VREDNOSTI

- EXTEM MCF 55-60mm
- FIBTEM MCF 16-20mm

Tranexamic acid in trauma: how should we use it?

I. ROBERTS

Clinical Trials Unit, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK

To cite this article: Roberts I. Tranexamic acid in trauma: how should we use it?. *J Thromb Haemost* 2015; **13** (Suppl. 1): S195–S9.



Najefikasnija kada se primeni unutar 1 časa od povrede!

- **HITNE MEDICINSKE SLUŽBE**
- na mestu povrede ili u transportu do trauma centra
- **PRIJEM U TRAUMA CENTAR**

Svaki pacijent sa traumatskim krvarenjem kojem je indicovana transfuzija: unutar prva 3 časa od povrede!

TRANEKSAMIČNA KISELINA U TRAUMI

**Rana primena traneksamične kiseline
unutar prva 3 časa nakon povrede:**

- smanjuje smrtnost zbog svih uzroka za 20%
- smanjuje smrtnost zbog krvarenja za 30%

POVEĆAVA PREŽIVLJAVANJE SMANJENJEM KRVARENJA!

CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo controlled trial. Lancet 2010;376:23-32.

Indikacija za primenu FXIII

Nema dovoljno dokaza koji ukazuju na kritičan volumen izgubljene krvi koji dovodi do kritičnog sniženja FXIII (<60%).

✓ Koncentrat FXIII u dozi 30IU/kg telesne mase (FXIII<60%):
difuzno krvarenje/smanjena čvrstoća krvnog ugruška
uprkos adekvatnoj koncentraciji i funkciji fibrinogena

Sorensen B, Fries D. Emerging treatment strategies for trauma-induced coagulopathy. Br J Surg 2012.
Kozek-Langenecker S. Miner Anesth 2007; Mac Leod JBA. ARCH SURG 2008.



POREMEĆAJI HEMOSTAZE U HRONIČNOM OBOLJENJU JETRE

CENTRALNA ULOGA JETRE U HEMOSTAZI



1. Sinteza svih faktora koagulacije, izuzetak vWF

Sinteza regulacionih proteina: AT, PC, PS, HKII

Sinteza proteina sistema fibrinolize, izuzetak t-AP i PAI-1

Sinteza trombopoetina

Sinteza metaloproteaze ADAMTS13

2. Mononuklearnofagocitni sistem (MFS) jetre uklanja iz cirkulacije:

- aktivirane faktore koagulacije
- aktivacione komplekse koagulacionog i fibrinoliznog sistema
- degradacione produkte fibrinogena i fibrina.

Hronično oboljenje jetre

- prototip stečenog poremećaja hemostaze -

CLINICAL HAEMATOLOGY IN MEDICAL PRACTICE

BY

G. C. DE GRUCHY

M.D.(Melb.) F.R.A.C.P. M.R.C.P.(Lond.) M.C.P.A.

*Professor of Medicine in the University of Melbourne
St. Vincent's Hospital*

WITH A FOREWORD BY

J. V. DACIE

*Professor of Haematology in the
University of London*

SECOND EDITION

1964

BLACKWELL
SCIENTIFIC PUBLICATIONS
OXFORD

- ✓ Severe liver disease not uncommonly terminates with a severe bleeding state due to the gross deficiency of many coagulation factors... In general bleeding is treated with replacement therapy...

From the textbook:

Clinical Hematology in Medical
Practice (G.C. De Gruchy)
Blackwell Scientific Publications.
Oxford, 1964

Savremena saznanja

Sklonost krvarenju zbog poremećaja hemostaze u hroničnom oboljenju jetre je pre mit nego realnost!

Acquired coagulation disorders

Peter W Collins¹, Jecko Thachil² and Cheng-Hock Toh²

¹Cardiff University School of Medicine, University Hospital of Wales, Cardiff, UK

²School of Clinical Sciences, University of Liverpool, Liverpool, UK

Introduction, 839

Tests of coagulation and point-of-care testing, 840

Routine tests of haemostasis, 840

Disseminated intravascular coagulation, 841

Pathophysiology, 841

Clinical features, 843

Diagnosis, 843

Treatment, 844

Haemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukaemia, 845

Vitamin K and related disorders, 845

Vitamin K metabolism, 845

Vitamin K deficiency, 846

Haemostatic disturbance in liver disease, 847

Acute hepatitis, 848

Chronic liver disease, 848

Liver transplantation, 849

Hypercoagulability in liver disease, 850

Haemostatic disturbance in renal disease, 850

Pregnancy-related haemostatic dysfunction, 851

Haemostatic dysfunction associated with cardiopulmonary bypass surgery, 851

Haemostatic dysfunction associated with trauma, 852

Coagulopathy in massive blood loss, 853

Bruising, 853

Purpura simplex (normal/easy bruising), 853

Non-accidental bruising, 853

Senile purpura (atrophic or actinic purpura) and steroid-related purpura, 853

Psychogenic purpura, 853

Scurvy, 853

Inherited disorders of collagen and elastic fibres, 854

Haemostatic dysfunction associated with vasculitis, 854

Arteriovenous malformations, 854

Hereditary haemorrhagic telangiectasia, 854

Kasabach–Merritt syndrome, 855

Microthromboembolic disease, 855

Cholesterol embolism, 855

Fat embolism syndrome, 855

Warfarin-induced skin necrosis, 855

Haemostatic dysfunction associated with paraproteinaemia and amyloidosis, 856

Paraproteinaemia, 856

Amyloidosis, 856

Acquired inhibitors of coagulation factors, 856

Acquired haemophilia A, 856

Acquired von Willebrand disease, 858

Acquired factor V deficiency, 858

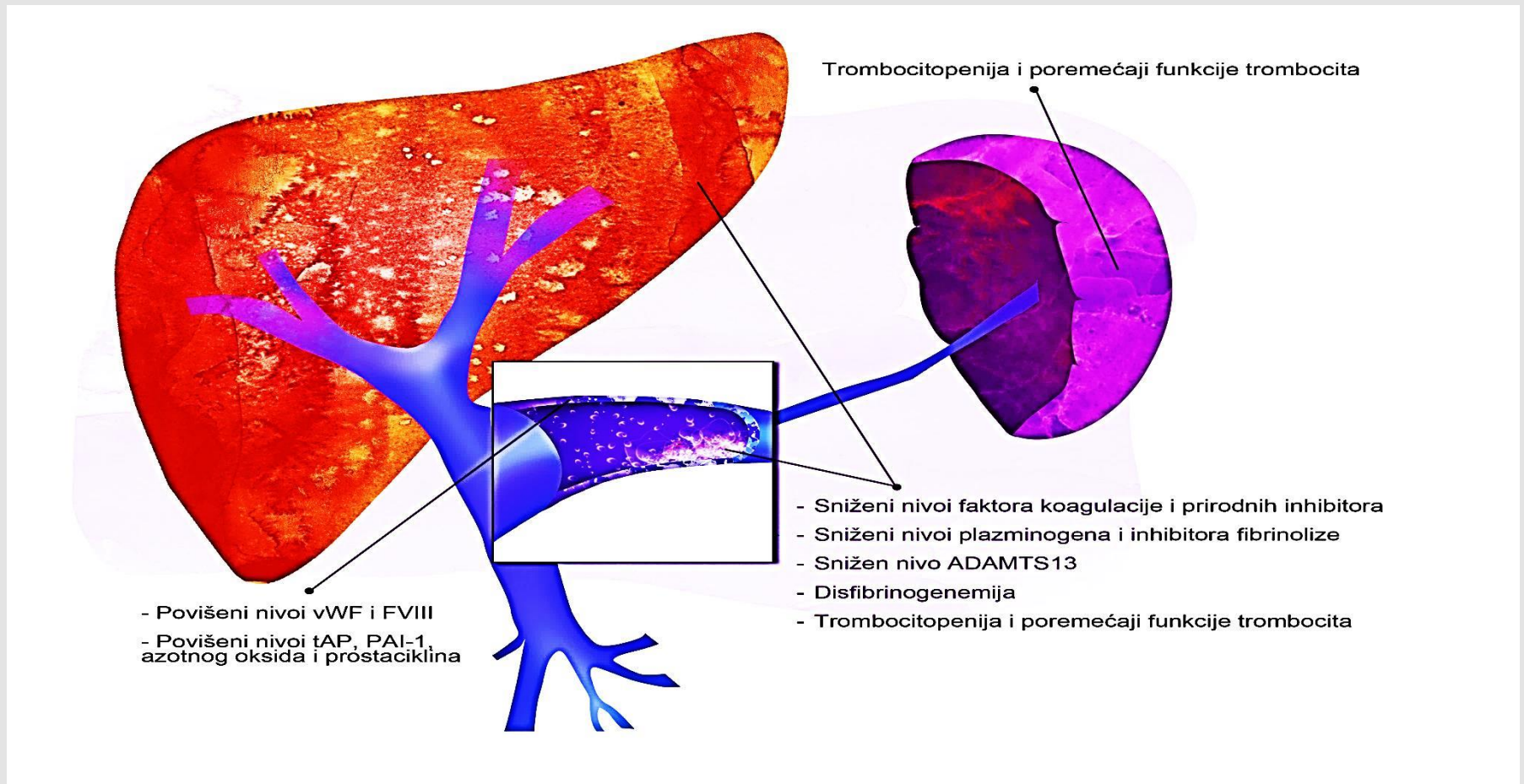
Acquired protein S deficiency, 858

Prothrombin deficiency associated with lupus anticoagulant, 858

Selected bibliography, 858

Mehanizmi poremećaja hemostaze

1. Smanjen sintetski kapacitet jetre
2. Sistemska intravaskularna koagulacija
3. Sistemska aktivacija endotelnih ćelija
4. Sekvestracija trombocita u uvećanoj slezini



Mehanizmi poremećaja hemostaze

1. Smanjen sintetski kapacitet jetre

- snižen nivo faktora koagulacije i njihovih inhibitora, plazminogena i inhibitora fibrinolize, trombopoetina, ADAMTS13.

2. Povišena aktivnost sistemske intravaskularne koagulacije

- povećana potrošnja trombocita i hemostatskih faktora



3. Sistemska aktivacija endotelnih ćelija

- povećana produkcija i oslobađanje u cirkulaciju prohemostatskih proteina vWF i FVIII, t-AP, PAI-1, NO i PGI₂

4. Splenomegalija i hipersplenizam

- povećana sekvestracija trombocita - trombocitopenija

Disfunkcija endotela i vazodilatacija/poremećaj subendotelno-trombocitnih interakcija, funkcionalni poremećaji trombocita i polimerizacije fibrina doprinose razvoju koagulopatije.

Hemostazni profil u cirozi

A

Promene koje inhibiraju hemostazu

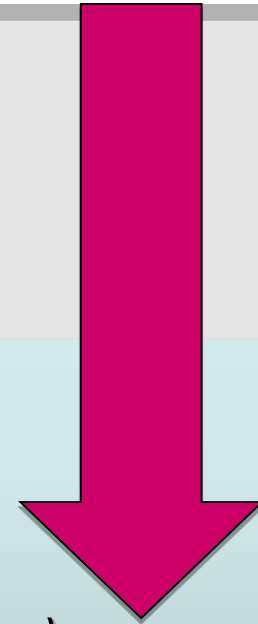
- Trombocitopenija/Poremećaj funkcije trombocita
- Snižen hematokrit
- Povećana produkcija NO i PGI₂
- Snižena aktivnost FII, FV, FVII, FIX, FX i FXI
- Deficit vitamina K
- Disfibrinogenemija
- Sniženi nivoi inhibitora plazmina, FXIII i TAFI
- Povišen nivo t-AP

B

Promene koje pospešuju hemostazu

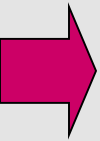
- Povišeni nivoi vWF i FVIII
- Sniženi nivoi AT, PC, PS, HKII
- Snižen nivo plazminogena
- Snižena aktivnost ADAMTS13

METABOLIZAM FIBRINOGENA U CIROZI



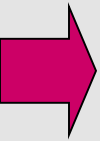
- Normalan ili povišen u stabilnoj bolesti
 - reaktant akutne faze inflamacionog odgovora
- Hipofibrinogenemija (uznapredovala ciroza)
 - smanjena sinteza
 - ubrzan klirens
 - potrošnja: intravaskularna koagulacija
- **Disfibrinogenemija i poremećaj polimerizacije fibrina**

DISFIBRINOGENEMIJA



Koncentracija fibrinogena:

- snižena, normalna ili povišena



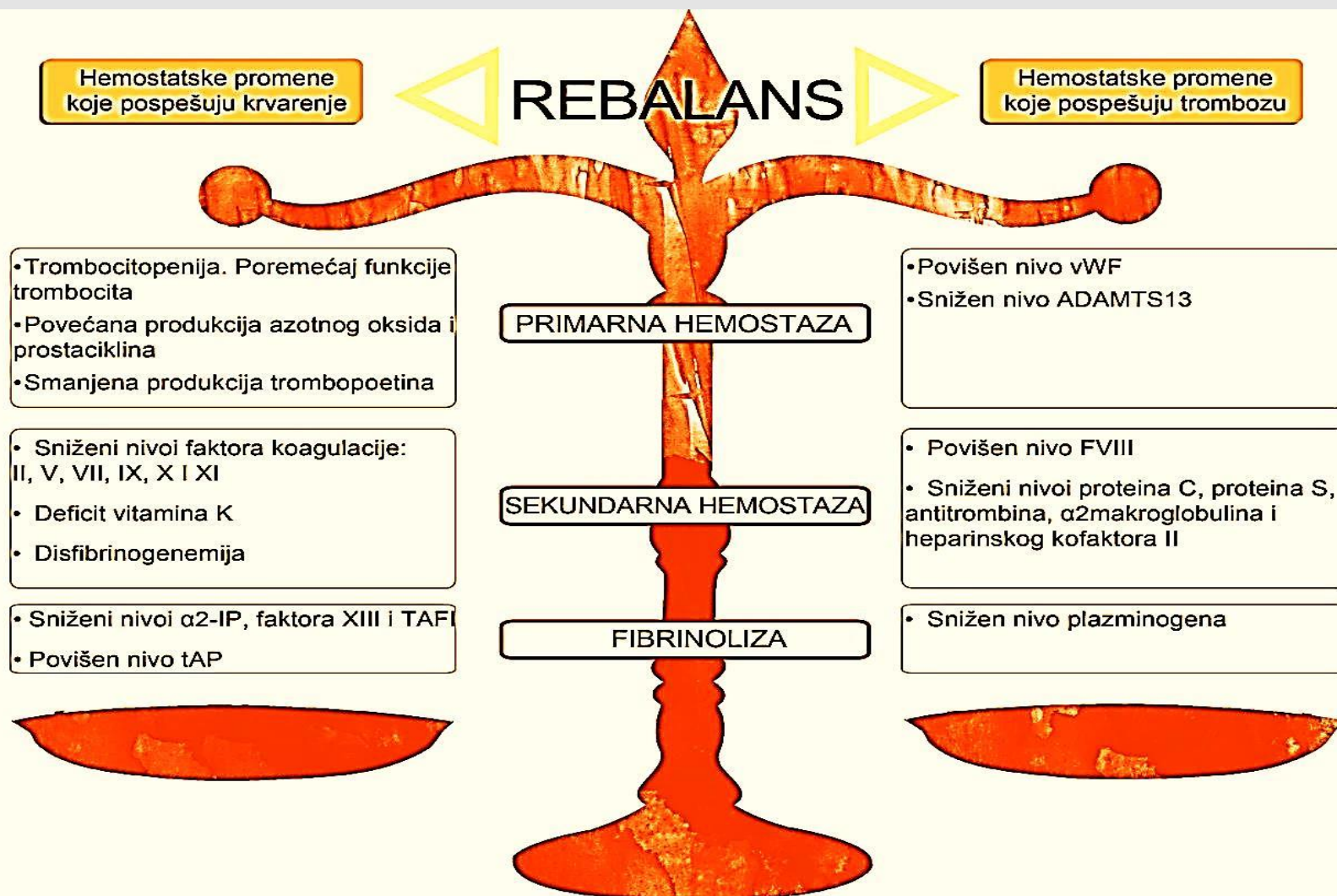
Re-ekspresija fetalnih gena koji kodiraju produkciju fetalnog fibrinogena u poljima hepatocelularne regeneracije:

- povišena aktivnost sialil transferaze (plazma)
- povišen sadržaj sialinske kiseline (polja regeneracije)

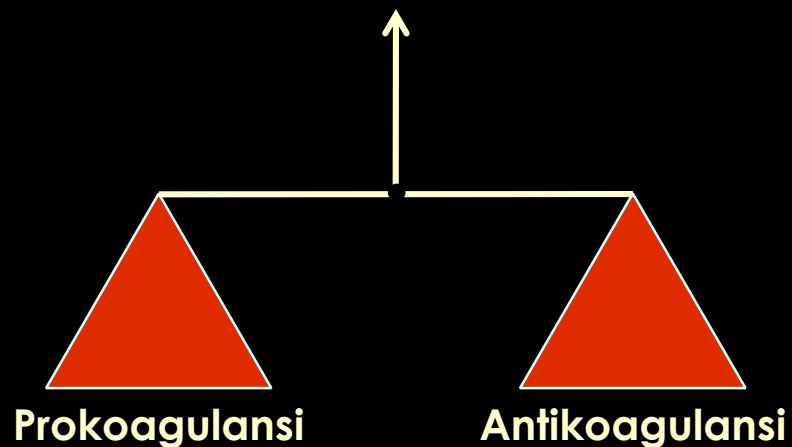
*** Hipersijalinizovan fibrinogen male molekulske mase sa kvalitativno izmenjenim alfa lancima.**

Disfibrinogenemija: **visoka učestalost u cirozi, niska učestalost u sekundarnom oboljenju jetre** (metastatski karcinomi: histološki se ne utvrđuje regeneracija jetrinog tkiva).

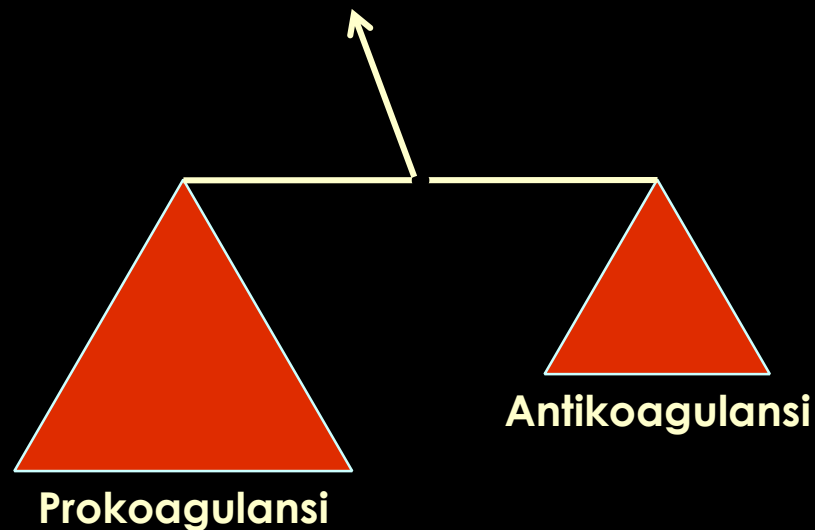
REBALANSIRANA HEMOSTAZA



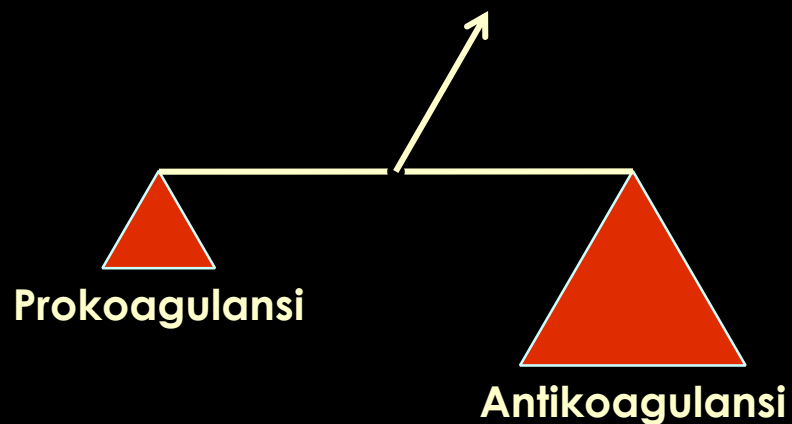
Normalna hemostaza-Hemostatski balans



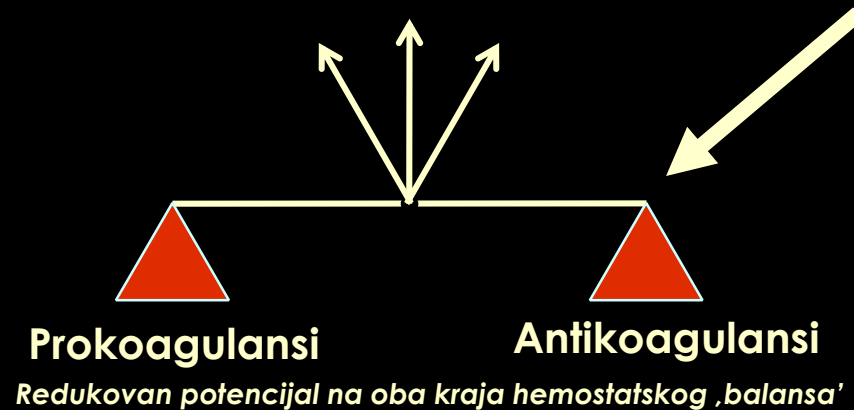
Trombofilija-Hiperkoagulabilnost



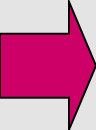
Hemofilija-Hipokoagulabilnost



Oboljenje jetre-Rebalansirana hemostaza

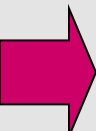


REBALANSIRANA HEMOSTAZA



U ODSUSTVU SPECIFIČNOG TRIGERA:

- rebalansirana hemostaza obezbeđuje retku pojavu spontanih krvarenja i tromboze, čak i kod bolesnika sa uznapredovalom cirozom.



UDRUŽENOST SA DRUGIM PATOLOŠKIM STANJIMA:

- ravnoteža u sistemu hemostaze može se narušiti u pravcu razvoja krvarenja odnosno tromboze.

Redukovan potencijal na oba kraja hemostatskog ,balansa' uzrokovan je sniženim nivoima većine proteina sistema hemostaze, što objašnjava nestabilnu ravnotežu.

Uzroci krvarenja u kasnoj fazi hroničnog oboljenja jetre

1. Hemodinamske promene uzrokovane
portnom hipertenzijom
2. Disfunkcija endotela
3. Bakterijska infekcija
4. Bubrežna insuficijencija

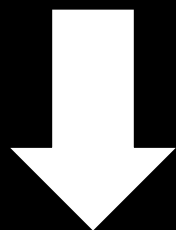
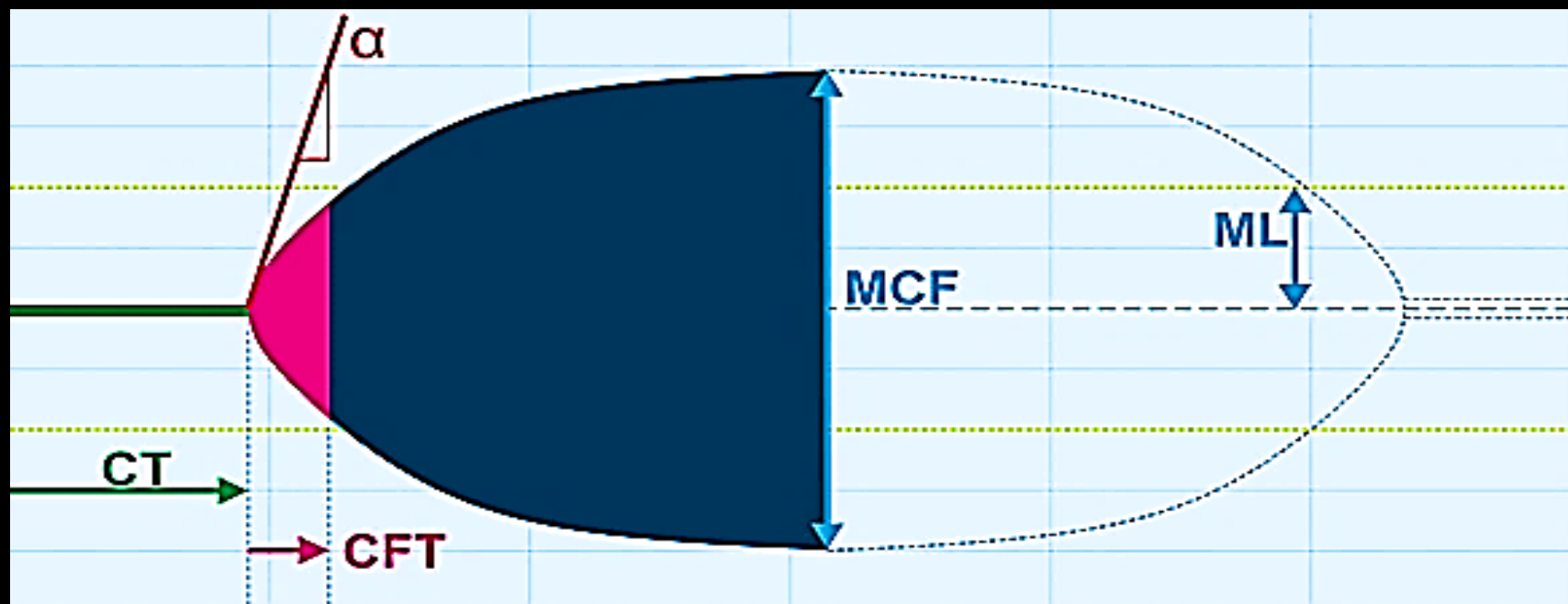
NEOPHODNOST PROMENE KLINIČKOG HEMOSTAZEOLŠKOG PRISTUPA BOLESNICIMA SA HRONIČNIM OBOLJENJEM JETRE

- ❑ U skladu sa konceptom rebalansirane hemostaze i u kontekstu spornosti postojanja sklonosti krvarenju kod značajnog broja bolesnika sa cirozom, tretman hepatične koagulopatije treba da bude usmeren na rešavanje klinički relevantnih problema, a ne na korekciju patoloških vrednosti laboratorijskih testova.
- ❑ U tretmanu hepatične koagulopatije primaran cilj je definisanje hemostaznog profila svakog bolesnika sa uvidom u suptilan balans između prohemostatskih i antihemostatskih procesa (krvarenja i zgrušavanja): **INDIVIDUALIZOVAN PRISTUP!**

SMERNICE ZA KONTROLU KRVARENJA U CIROZI

- **Nepouzdanost patoloških vrednosti PT i APTT u predikciji krvarenja**
 - ne kvantifikuju vWF i kompenzatorne mehanizme, mere samo 3-5% ukupnog trombina
- **Lečenje infekcije**
- **Lečenje uremije**
- **Lečenje portne hipertenzije**
- **Transfuzija eritrocita, uz oprez radi izbegavanja pogoršanja portne hipertenzije**
- **Transfuzija trombocita, ciljni broj trombocita $\geq 50.000/\mu\text{L}$ (aktivno krvarenje, invazivne/hirurške procedure)**
- **Adjuvantna terapija: inhibitor fibrinolize (kontrola aktivnog krvarenja i profilaksa pre izvođenja invazivnih procedura)**

TROMBOELASTOMETRIJA



Pristup tretmanu hepatične koagulopatije treba poboljšati analizom sistema hemostaze metodom tromboelastometrije, što omogućava ciljani, kalkulirani i pravovremeni tretman specifičnog hemostatskog poremećaja.

Sadašnja klinička praksa

- ✓ **Transfuzija trombocita i zamrznute sveže plazme** se neretko primenjuje obolelim od ciroze kako za korekciju patoloških vrednosti standardnih testova hemostaze tako i proflaktički pre plasiranja CVK i izvođenja biopsije jetre i drugih invazivnih procedura.
- ✓ Preventivna primena hemoprodukata i faktora koagulacije pre izvođenja invazivnih procedura nema klinički dokazanu efikasnost, a u nekim slučajevima predstavlja neadekvatan klinički postupak!

Transfuzija zamrznute sveže plazme



Primena ZSP u tretmanu koagulopatije se teoretski zasniva na činjenici da plazma sadrži u balansiranom odnosu pro- i antikoagulacione proteine.

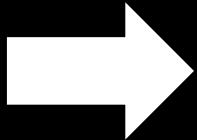
- ✓ U oboljenju jetre vitamin K zavisni faktori (II, VII, IX, X), FV i FXI (20-46%), antitrombin i vitamin K zavisni antikoagulacioni proteini (PC i PS) su sniženi.
- ✓ **Aktivnosti FVIII i vWF su ekstremno povišene – do 200%!**
- ✓ **Nivo fibrinogena je varijabilan.**

Northup GP, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: A guide for the clinician. Clinical gastroenterology and hepatology 2013;11:1064-74.

Primena velikog volumena ZSP

- nepovoljni efekti -

1. Povećanje portnog pritiska



- povećanje rizika za razvoj krvarenja i re-krvarenja iz variksa
- cirkulatorno opterećenje: akutno oštećenje pluća (>4 jedinice)
- transplantacija: tromboza hepatične arterije (>4 jedinice)

2. Nepovoljni efekti transfuzije

- TRALI, imunomodulacija: trostruko povećanje incidence nozokomijalnih infekcija

3. Dalje povećanje vWF, FVIII, fibrinogena

- prokoagulacioni hemostatski profil: povećanje rizika za razvoj tromboze kod nekih bolesnika

Zamrznuta sveža plazma

ZSP
10-15mL/kg



Fibrinogen
0.4g/L

ZSP
30mL/kg



Fibrinogen
1g/L

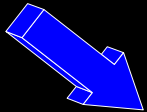
Za nadoknadu faktora koagulacije i korekciju INR:
ZSP u dozi 20-40mL/kg, što iznosi nekoliko litara
(CIRKULATORNO OPTEREĆENJE)!

Northup GP, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: A guide for the clinician. Clinical gastroenterology and hepatology 2013;11:1064-74.

Krioprecipitat



**1 jedinica
150-250mg fibrinogena**



Krioprecipitat sadrži vWF i FVIII, što može uzrokovati prokoagulacioni potencijal (povećan rizik za razvoj tromboze).

Northup GP, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: A guide for the clinician. Clinical gastroenterology and hepatology 2013;11:1064-74.

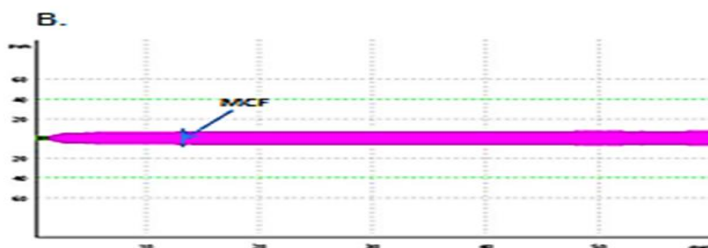
Primena krioprecipitata u cirozi

- ✓ Korekcija hipo-/disfibrinogenemije
- ✓ Korekcija koagulopatije kod pacijenata pod rizikom za razvoj plućnog edema
- ✓ Korekcija koagulopatije kod pacijenata sa portnom hipertenzijom/krvarenje iz variksa

Vučelić D. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Beograd 2015.

French CJ, et al. Cryoprecipitate for the correction of coagulopathy associated with liver disease. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:357-61.

Korekcija hipo-/disfibrinogenemije

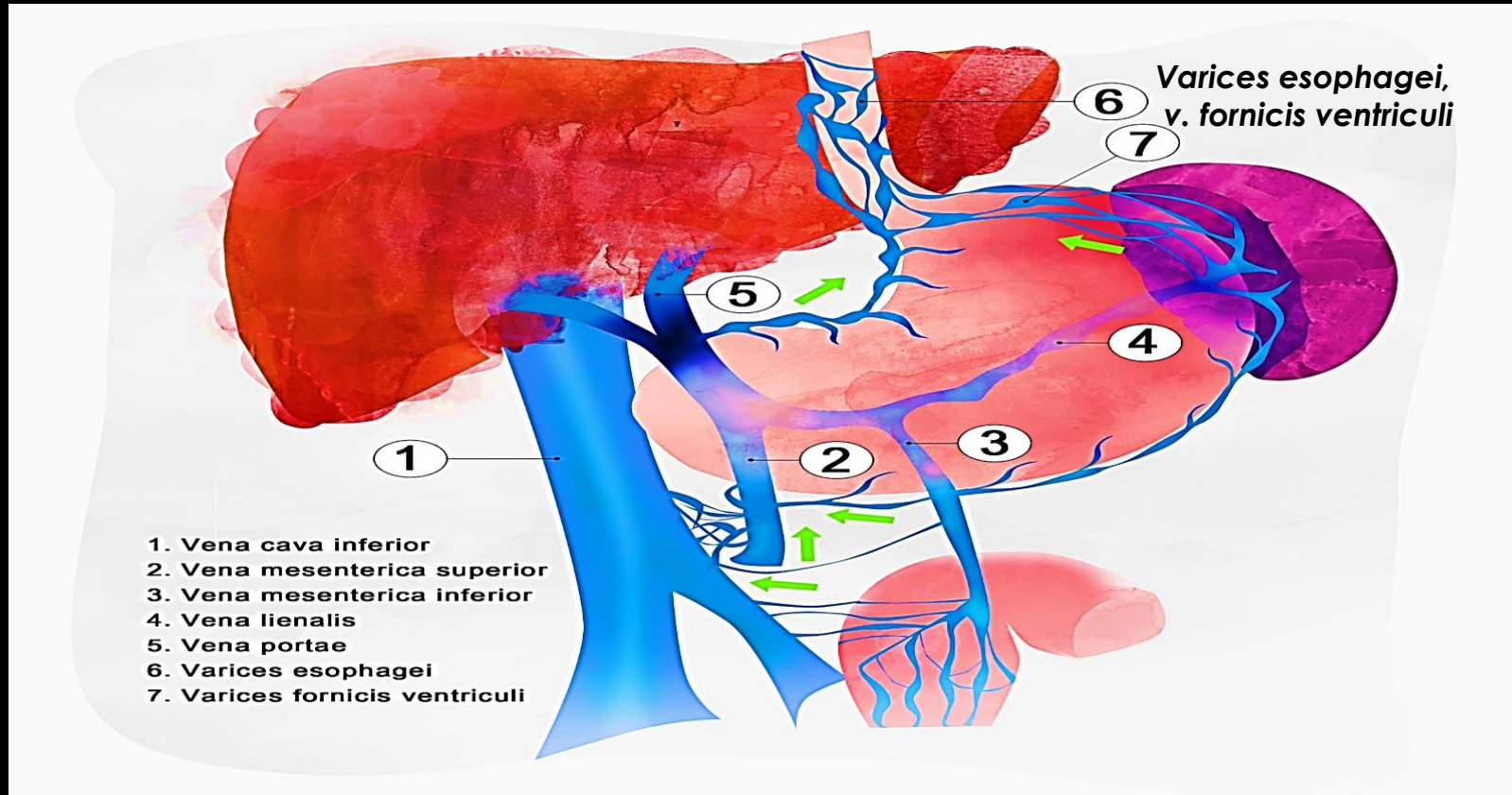


A. FIB-MCF=3mm; fibrinogen=1.8g/L (bolesnik sa alkoholnom cirozom)

B. FIB-MCF=7mm; fibrinogen=2.1g/L (bolesnik sa alkoholnom cirozom)

Koncentrat fibrinogena u dozi 50mg/kg povećava plazmatsku koncentraciju fibrinogena za 1g/L i FIBTEM-MCF za 8mm (3-4g koncentrata fibrinogena, 15-20 jedinica krioprecipitata, telesna masa 70kg).

Krvarenje iz variksa jednjaka



Hiperfibrinoliza potencira krvarenje!

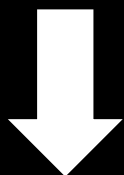
Plata A, et al. Coagulopathy in liver disease. *Adv Med Sci* 2010;55:16-21.

Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010;116:878-85.

HIPERFIBRINOLIZA

- mehanizmi inhibicije primarne hemostaze i koagulacije -

1. Poremećaj adhezije i agregacije trombocita putem razgradnje vWF i trombocitnih receptora za fibrinogen
2. Potrošnja faktora koagulacije
3. Inhibicija polimerizacije fibrina



Basili S, et al. The coagulopathy of chronic liver disease: Is there a causal relationship with bleeding? Yes. E Jour Intern Med 2010;21:62-4.

Efekti hiperfibrinolize na primarnu hemostazu i koagulaciju su posebno nepovoljni u slučaju ruptуре variksa jednjaka. Hiperfibrinoliza odlaže formiranje trombocitnih i trombocitno-fibrinskih ugrušaka i pospešuje razgradnju formiranih krvnih ugrušaka. Hiperfibrinoliza pojačava krvarenje iz variksa jednjaka i želuca i povećava rizik za razvoj rekurentnog krvarenja!

Bosch J, Reverter JC. The coagulopathy of cirrhosis: myth or reality? Hepatology 2005;41:434-5.

PORUKA

- ❖ **Primena krioprecipitata je indicovana za korekciju stečenog kvantitativnog deficita i kvalitativnog poremećaja molekule fibrinogena u brojnim kliničkim situacijama.**



Zahvaljujem se za pažnju

