

UHIT BiH

Radna grupa za potpornu terapiju

Prijedlog Transfuzijskog centra SKB Mostar

PRIJEDLOG ZA:

SMJERNICE ZA LIJEČENJE KRVNIM PRIPRAVCIMA U KLINIČKOJ MEDICINI

SMJERNICE ZA TRANSFUZIJU KRVI I PROCJENU PRIMJENE U KLINIČKOJ MEDICINI

Odluke o transfuziji trebaju se zasnivati na kliničkoj procjeni bolesnika i rezultatima laboratorijskih pretraga. Ne postoje apsolutne indikacije, a malo je kontraindikacija za transfuziju krvi. Ove smjernice su zamišljene kao pomoć kliničaru u donošenju odluka za transfuzijsko liječenje.

Svrha smjernica je poboljšanje transfuzijskog liječenja, uključujući donošenje odluke(indikacije) za primjenu krvnog pripravka, rukovanje krvnim pripravcima, procjenu učinkovitosti transfundiranog pripravka i upravljanje rizicima transfuzijskog liječenja.

Smjernice su nastale na temelju općeprihvaćenih preporuka za kliničku primjenu krvi koje se zasnivaju na najnovijim spoznajama, objavljenim kliničkim ispitivanjima i jednoglasnim stajalištima, a prihvaćene su na lokalnoj razini. Usvajanjem novih spoznaja smjernice će se dalje mijenjati kako bi transfuzijsko liječenje bilo što sigurnije i učinkovitije.

Pridržavanjem ovih smjernica usklađenih sa europskim, osigurava se optimalna i racionalna primjena lijeka iz ljudske krvi.

Ove smjernice su napisane po ugledu na Republiku Hrvatsku.

Transfuzija eritrocita

Eritrociti povećavaju sposobnost transporta kisika kod anemičnih bolesnika. Osim toga, transfuzija eritrocita može povećati intravaskularni volumen i poboljšati funkciju trombocita, naročito kod bolesnika sa uremijom. U donošenju odluke za transfuziju eritrocita potrebno je uzeti u obzir sljedeće:

- uzrok anemije; kod kronične anemije mehanizmi fiziološke kompenzacije mogu poboljšati neke simptome anemije, dok kod akutnog gubitka krvi uglavnom nema dovoljno vremena za takve kompenzacije. Hemoliza uzrokovana transfuzijskom reakcijom može takođe biti uzrokom anemije. Bolesnici s hemoglobinopatijom su obično kronično ovisni o transfuzijama eritrocita.

- stupanj anemije utvrđen prema hemoglobinu i hematokritu; treba imati u vidu da kod akutnog gubitka krvi, bez nadoknade volumena, ne mora doći do promjene vrijednosti hemoglobina;

- srčanu ili plućnu bolest; transport kisika u tkiva ovisi o hemoglobinu, oksigenaciji i srčanoj akciji;

- klinička stanja kod kojih postoji povećana potreba za kisikom: sepsa

- očekivani gubitak krvi; ako se gubitak krvi nastavlja odnosno ako za to postoji vjerojatnost, tada transfuzija može biti indicirana pri visokoj razini hemoglobina

- dob bolesnika i očekivano obnavljanje mase eritrocita.

Opće indikacije za transfuziju eritrocita uključuju:

- simptomatska anemija kod normovolemičnih bolesnika; simptome anemija treba razlikovati od simptoma kardiovaskularnih odnosno plućnih bolesti. Kod bolesnika koji krvari, nadoknada intravaskularnog volumena treba biti na prvom mjestu;

- akutni gubitak krvi od 15% od procjenjenog volumena krvi; volumen krvi se može utvrditi kao 70 ml/kg(idealne tjelesne mase) kod odrasle osobe. Treba imati u vidu da standardno darivanje krvi iznosi 450 ml što je približno 10% od prosječnog volumena krvi odrasle osobe. Mnoge odrasle osobe, bez teže srčane odnosno plućne bolesti, mogu podnijeti ovaj stupanj akutnog gubitka krvi bez štetnih posljedica;
 - prijeoperacijski hemoglobin niži od 90 g/l s očekivanim gubitkom krvi većim od 500 ml; hemoglobin niži od 70 g/l kod kritički bolesnog bolesnika;
 - hemoglobin niži od 100 g/l (hematokrit niži od 30%) kod akutnog infarkta miokarda. Treba imati u vidu da je transfuziju pri hematokritu od 33 % ili višem povezana sa povećanim mortalitetom u slučaju infarkta miokarda;
 - hemoglobin niži od 80 g/l kod bolesnika koji su kronično ovisni o transfuziji eritrocita;
 - hemoglobin niži od 100 g/l kod bolesnika sa uremijom i krvarenjem; održavanje hemoglobina iznad 100 g/l (hematokrit iznad 30%) može poboljšati funkciju trombocita u slučaju uremije.

Doziranje eritrocita

Može se očekivati da će jedna doza eritrocitnog pripravka(koncentrata) dovesti do povećanja hemoglobina za 10 g/l odnosno povećanja hematokrita za 3% kod odraslog klinički stabilnog bolesnika(koji ne krvari). Jedan eritrocitni pripravak (koncentrat, 250-300 ml) može nadoknaditi gubitak krvi od 500 ml.

Praćenje (monitoring) učinkovitosti transfuzije eritrocita

Bolesnikovo kliničko stanje treba procijeniti i mjeriti hemoglobin nakon transfuzije kako bi se pratila učinkovitost transfuzije. Izostanak klinički povoljnih učinaka može ukazivati na daljnji gubitak krvi odnosno na srčanu ili plućnu bolest. Ako nema očekivanog porasta hemoglobina nakon transfuzije eritrocita, treba isključiti moguće uzroke i savjetovati se sa transfuziologom.

Uzroci neočekivane (neprimjerene) učinkovitosti transfuzije eritrocita obuhvaćaju:

- povećani volumen krvi zbog infuzije kristaloidnih i koloidnih otopina;
- neadekvatnu količinu transfundiranih eritrocita;
- transfuziju eritrocita neposredno prije isteka roka valjanosti
- kontinuirano krvarenje;
- hemolizu; u tom slučaju treba uzeti u obzir hemolitičnu transfuzijsku reakciju čiji uzrok može biti imunosna nepodudarnost između bolesnikove i davateljeve krvi ili hemoliza eritrocita u pripravku;

Pripravci sa smanjenim brojem leukocita (filtrirani)

Priređuju se tehnikom filtracije pomoću specijalnih filtera koji selektivno uklanjaju leukocite. Smanjen je i rizik od prijenosa CMV i od febrilnih posttransfuzijskih reakcija. Indikacije su iste kao i za nefiltrirane pripravke u transfuzijskom liječenju za:

- bolesnike kod kojih želimo prevenirati ili bar odgoditi imunizaciju na antigene HLA sustava: potencijalni primatelj organa, bolesnici sa aplastičnom anemijom, bolesnici sa hemoglobinopatijom, bolesnici na dijalizi, intrauterine transfuzije, novorođenčad;
- prevencija febrilnih reakcija kod bolesnika koji su imali febrilne reakcije na transfuzije;
- prevencija prenosa leukotropnih virusa;
- trudnice

Oprani pripravci (eritrocita;trombocita)

Priređuju se odvajanjem plazme i zatim višestrukim pranjem fiziološkom otopinom (ili SAGM hranjivom otopinom). Indikacije su:

- Transfuzije eritrocita u bolesnika s preosjetljivošću na proteine plazme i prisutnim anti IgA protutjelima
- Transfuzije eritrocita kod PNH (paroksizmalna noćna hemoglobinurija)
- Transfuzije trombocita u liječenju neonatalne imunotrombocitopenije transfuzijom majčinih trombocita.

Transfuzija trombocita

Trombociti sprječavaju odnosno kontroliraju krvarenje usljed trombocitopenije ili poremećaja funkcije trombocita. Trombocitni pripravak se može pripremiti kao koncentrat iz pune krvi (pool trombocita od više slučajno odabranih darivatelja) i kao koncentrat afereze (trombociti od jednog darivatelja) dobiven s pomoću stroja za odvajanje stanica (Cell separator). Kod većine bolesnika ovi su trombocitni pripravci podjednako učinkoviti. Trombociti jednog darivatelja indiciraju se kod bolesnika s refraktornošću, kada križnom reakcijom podudarni ili HLA podudarni trombociti imaju sposobnost boljeg preživljenja nakon transfuzije.

U donošenju odluke za transfuziju trombocita potrebno je uzeti u obzir sljedeće:

- postojeći broj trombocita
- uzrok trombocitopenije; klinička stanja gubitka trombocita kao što su DIK, krvarenje i GVHD, kod kojih je smanjeno preživljenje trombocita nakon transfuzije;
- osnovnu bolest, kao što je uremija, koja može utjecati na funkciju trombocita;
- uzimanje lijekova koji utječu na funkciju trombocita;
- tjelesnu površinu i težinu; bolesnik čija je tjelesna površina veća od 2 m² može trebati veću dozu trombocita;
- veličinu slezene; splenomegalija može značajno zbog pojačane razgradnje trombocita umanjiti učinkovitost transfuzije trombocita. Bolesnici nakon splenektomije mogu imati veće povećanje trombocita nakon transfuzije nego bolesnici sa slezenom;
- osnovne bolesti koje mogu povećati rizik od krvarenja;
- aloimunizacija na trombocitne i/ili HLA antigene

Opće indikacije za transfuziju trombocta uključuju:

- mikrovaskularno krvarenje zbog trombocitopenije ili poremećaja funkcije trombocita; mikrovaskularno krvarenje može se manifestirati kao mukozno krvarenje, krvarenje rane, pleuralno ili peritonealno krvarenje, ili krvarenje u organe. Iznenadna krvarenja neke anatomske lezije, kao što su rana ili ulkus, bez znakova mikrovaskularnog krvarenja drugdje, obično nisu uzrokovana trombocitopenijom i najčešće ne reagiraju na transfuziju trombocita;
- Kod stabilnih hematoloških bolesnika transfuziju trombocita treba dati ako je: broj trombocita $\leq 5000/\mu\text{l}$
- trombocitopenija sa značajnim rizikom od krvarenja; randomizirana ispitivanja pokazuju da je **transfuzijski prag** pri profilaktičkoj transfuziji trombocita **10 000/ μl** odgovarajući za mnoge bolesnike s trombocitopenijom induciranom kemoterapijom. Viši prag broja trombocita može biti potreban za novorođenčad i bolesnike sa visokom tjelesnom temperaturom, hiperleukocitozom, naglim padom broja trombocita, poremećajem zgrušavanja (napr. DIK).

Prag od 20 000/ μl je kod bolesnika sa mukoznim solidnim tumorima (tumori mokraćnog mjehura, crijeva) kod agresivne kemoterapije istih ili kod bolesnika sa nekrotičnim solidnim tumorima.

Viši prag – 100 000/ μl potreban je kod bolesnika s rizikom od krvarenja u mozak ili oči;

- kirurški zahvati ili invazivna dijagnostika kod bolesnika sa trombocitopenijom. Niz je jednoglasnih stajališta da je broj trombocita od **50 000/ μl** dovoljan za obavljanje velikih zahvata sa sigurnošću i to kada nema drugih koagulacijskih poremećaja. **Jedino kod operacije na mozgu i oku broj trombocta treba biti $\geq 100 000/\mu\text{l}$**

Aspiracija koštane srži, uvođenje katetera, bronhoalveolarna lavaža, lumbalna punkcija, bronhoskopija i gastrointestinalna endoskopija mogu se obično obaviti sa sigurnošću ako je broj trombocita najmanje 20 000/ μl .

Biopsija jetre i transbronhalna biopsija mogu se sa sigurnošću obaviti ako je broj trombocita najmanje 50 000/ μl .

Doziranje trombocta

Uobičajena početna terapijska doza trombocta sadrži 3-4 x 10¹¹ trombocita i označava se kao pool od 4-6 doza pojedinačnih koncentrata od više darivatelja krvi što odgovara jednom trombocitnom pripravku dobijenom aferezom od jednog darivatelja.

Doziranje u odraslih bolesnika je obično je 1 doza na 10 kg tjelesne mase, koje će u klinički stabilnog bolesnika podići broj trombocita za 10 000/ μl

Kod novorođenčadi uobičajena početna terapijska doza iznosi 10 ml/kg tjelesne mase, a u veće djece je doziranje isto kao kod odraslih.

U kliničkim stanjima povezanim sa povećanom potrošnjom trombocita (povišena tjelesna temperatura, infekcija, sepsa, krvarenje,...) potrebno je transfundirati 2-3 doze trombocita na 10 kg tjelesne mase.

Kod bolesnika koji imaju imunološku (autoimunu) trombocitopeniju daju se samo kada je rizik od krvarenja vrlo visok (broj trombocita ispod 5000/ μl)

Transfuziju trombocita ako je potrebno treba dati prije ili tijekom invazivnog zahvata radi maksimalne učinkovitosti.

Praćenje učinkovitosti transfuzije trombocita

Broj trombocita nakon transfuzije treba se odrediti u vremenu od 10 minuta do 1 sata nakon transfuzije radi optimalne procjene transfuzijske učinkovitosti. Broj trombocita dobiven kasnije vjerojatno neće omogućiti razlikovanje imunskih i neimunskih uzroka refraktornosti na transfuziju trombocita.

Korigirano povećanje broja (KPB) trombocita obično je najbolja procjena transfuzijske učinkovitosti. Korigirani porast jedan sat nakon transfuzije veći od 5000 smatra se u većini slučajeva zadovoljavajućim terapijskim odgovorom. U slučaju sumnje na refraktornost treba se savjetovati sa transfuziologom.

Uzroci neadekvatnog odgovora (refraktornosti) na transfuziju trombocita obuhvaćaju:

- nedovoljno doziranje;
- imunosnu refraktornost; ABO antigeni su slabo izraženi na trombocitima i obično ne predstavljaju važan čimbenik u transfuzijama trombocita. ABO podudarna transfuzija trombocita može, međutim, imati povoljniji terapijski učinak kod nekih bolesnika. Protutjela na trombocitno specifične antigene rijetko uzrokuju refraktornost. HLA protutjela mogu uzrokovati refraktornost. HLA antigeni su izraženi na trombocitima, a HLA protutjela su česta kod bolesnika sa višestrukim transfuzijama i kod višerotkinja. Bolesnici sa imunosnom refraktornošću mogu imati povoljniji terapijski učinak nakon transfuzije križnom reakcijom podudarnih ili HLA podudarnih trombocita;
- splenomegaliju
- pojačanu potrošnju trombocita; krvarenje, intravaskularni poremećaj zgrušavanja, aktivacija trombocita, GVHD ili sepsa mogu smanjiti preživljenje trombocita;
- medikacije; lijekovi koji mogu oštetiti f-ju trombocita ili umanjiti njihovo preživljenje uključuju:

HEPARIN	FIBRINOLITIČKI LIJEKOVI
INHIBITORI FUNKCIJE TROMBOCITA	NITROGLICERIN, NITROPRUSID
NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI	BETA BLOKATORI
ANTIBIOTICI: BETA-LAKTAMI, VANKOMICIN, NITROFURANTOINI	BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA
AMFOTERICIN	KVINIDIN
DIPIRIAMOL	FENOTIJAZINI, TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI
LOKALNI I OPĆI ANESTETICI	RADIOGRAFSKE KONTRASTNE TVARI
BIOLOŠKI LIJEKOVI: antitimocitni globulin i abciksimab	

Općenito uzevši, potrebna su tri jednosatna određivanja broja trombocita, uz neznatna povećanja, nakon transfuzije kako bi se utvrdila refraktornost.

Kontraindikacije za transfuziju trombocita

Transfuzija trombocita kontraindicirana je u slučaju trombotično trombocitopenične purpore (TTP) i trombocitopenije uzrokovane heparinom (TIH). Transfuzija trombocita je relativno kontraindicirana kod imunosnog uzroka (ITP), odnosno purpore nakon transfuzije budući da je preživljenje trombocita nakon transfuzije vrlo kratko.

Transfuzija plazme

Pripravak svježe smrznute plazme (SSP u daljnjem tekstu) sadrži faktore zgrušavanja i primjenjuje se u svrhu njihove nadoknade.

Opće indikacije za transfuziju SSP obuhvaćaju:

- manjak faktora zgrušavanja; jedino kada na raspolaganju nema specifičnog koncentrata za faktor VIII i faktor IX
 - potrošnu koagulopatiju, kao što je DIK;

 - dilucijsku koagulopatiju uzrokovanu masivnom transfuzijom;
 - koagulopatiju kod bolesti jetre; koagulopatija kod kronične bolesti jetre uzrokovana je sa više čimbenika, te je transfuzija SSP opravdana samo kada postoji smanjena sinteza čimbenika zgrušavanja
- Općenito uzevši, profilaktička transfuzija SSP-e u slučaju bolesti jetre je bez rezultata. Transfuzija SSP-e može se indicirati u slučaju mikrovaskularnog krvarenja kod bolesnika sa bolešću jetre. Invazivni postupci (biopsija jetre, endoskopija, uvođenje katetera, vađenje zuba) mogu se obaviti sa sigurnošću ako su PV i APTV unutar referentnih vrijednosti;
- mikroangiopatsku hemolitičnu anemiju uključujući TTP, HUS i HELPP sindrom;

 - reverziju antikoagulacije varfarina; preferira se vitamin K, ako reverzija nije hitna. Faktor XI koncentrata kompleksa sadržava čimbenike ovisne o vitaminu K i može se preferirati radi brze reverzije, osobito ako je važna restrikcija intravaskularnog volumena.

Doziranje SSP-e

Doza od 10 ml/kg osigurati će u većini slučajeva dovoljno faktora koagulacije kako bi se postigla hemostaza. Koncentracije faktora zgrušavanja u plazmi darivatelja su varijabilne, no može se pretpostaviti da iznose 1 U/ml. Povećanje koncentracije faktora nakon transfuzije plazme može biti slabije od očekivanog zbog ekstravaskularne distribucije odnosno potrošnje.

U sljedećoj tablici navedene su koncentracije za pojedine čimbenike zgrušavanja potrebne za održavanje normalne hemostaze.

Faktor	Potrebna koncentracija u plazmi za održavanje hemostaze (U/ml)	Vrijeme poluživota Tranfundiranog faktora	Oporavak u krvi (% od transf. količine)
I (fibrinogen)	1 – 1,5 g/l	3 – 6 dana	50
II	0,4	2 – 5 dana	40 – 80
V	0,1 – 0,25	15 – 36 sati	80
VII	0,05 – 0,2	2 – 7 sati	70 – 80
VIII	0,1 – 0,4	8 – 12 sati	60 – 80
IX	0,1 – 0,4	18 – 24 sata	40 – 50
X	0,1 – 0,2	1,5 – 2 dana	50
XI	0,15 – 0,3	3 – 4 dana	90 – 100
XIII	0,1 – 0,5	6 – 10 dana	5 – 100
vWF	0,25 – 0,5	3 – 5 sati	-

Praćenje učinkovitosti transfuzije SSP-e

Učinkovitost transfuzije plazme treba pratiti određivanjem PV i APTV unutar 4 sata nakon transfuzije. Uzroci neadekvatnog odgovora na transfuziju plazme obuhvaćaju:

- nedovoljno doziranje;
- akutno krvarenje ili potrošnu koagulopatiju;
- inhibitore faktora koagulacije;
- davanje heparina;
- bolest jetre.

Krioprecipitat

Krioprecipitat je pripravak koji sadrži koncentrat faktora VIII, vWF, fibrinogen i faktor XIII. Svaka jedinica sadržava najmanje 80 jedinica f VIII i oko 250 mg fibrinogena.

Krioprecipitat je indiciran u slučaju:

- manjka f VIII kada na raspolaganju nema specifičnog koncentrata f VIII;
- von Willebrand-ove bolesti; koncentracije f VIII srednje čistoće i humanog podrijetla preferirani su izvor vWF-a;
- hipofibrinogenemije;
- manjka f XIII;
- fibrinskog ljepljivosti;
- uremijskog krvarenja; neki slučajevi ukazuju da se transfuzijom krioprecipitata može smanjiti krvarenje uzrokovano uremijskim poremećajem funkcije trombocita.

Krioprecipitat nije značajan izvor ostalih koagulacijskih faktora i ne može se koristiti kao alternativa plazme.

Doziranje krioprecipitata

Krioprecipitat se obično daje kao 1 jedinica na 10 kg tjelesne mase za odraslu osobu.

Praćenje transfuzije krioprecipitata

Klinička reakcija je obično najbolja procjena učinkovitosti transfuzije krioprecipitata. Aktivnost faktora VIII, fibrinogen, te aktivnost vWF trebaju se mjeriti 1 sat nakon transfuzije. Izostanak povoljnih učinaka može biti uzrokovan:

- neadekvatnim doziranjem;
- prisustvom inhibitora faktora VIII;
- krvarenjem;
- intravaskularnom koagulacijom.

Masivna transfuzija

Masivna transfuzija definira se kao nadoknada jednog cirkulirajućeg volumena krvi unutar 24 sata. To približno odgovara transfuziji 10 doza koncentrata eritrocita kod odrasle osobe. Koagulopatija uzrokovana trombocitopenijom, potrošnjom ili dilucijom faktora zgrušavanja može se javiti u slučaju masivne transfuzije. Optimalni terapijski pristup treba se zasnivati na čestim kliničkim procjenama i laboratorijskom praćenju. Treba usmjeriti pozornost na:

- održavanje intravaskularnog volumena;
- izbjegavanje hipotermije;
- održavanje acido-baznog statusa u granicama normale;
- ranije postojeće hematološke ili koagulacijske bolesti;
- održavanje normalne koncentracije ioniziranog kalcija;
- očekivani daljnji gubitak krvi.

Procjena bolesnikovog stanja treba obuhvaćati:

- pregled mukoznih sluznica i rana radi mikrovaskularnog krvarenja;
- KKS; PV, APTV i fibrinogen;
- serumski kalcij i ionizirani kalcij

Procjene treba često ponavljati (obično nakon svakih 5 do 10 transfundiranih doza eritrocita). Ne može se primijeniti nikakav isti transfuzijski protokol za sve bolesnike, ali opće smjernice obuhvaćaju:

- na prvom je mjestu održavanje intravaskularnog volumena i sposobnosti transporta kisika; transfuzijama eritrocita treba održavati ciljni hemoglobin od najmanje 10 g/dl;
 - dilucija koagulacijskih faktora obično nije važna sve dok se ne nadoknadi jedan krvni volumen. Manjak faktora zgrušavanja može se pojaviti i ranije u slučaju bolesti jetre, DIK-a ili slabe perfuzije tkiva.
 - plazma (SSP), 10 ml/kg treba dati ako je PV(INR) ili APTV > 1,5 puta od prosječne normalne vrijednosti; 10 jedinica eritrocita je dano i koagulacijski testovi nisu dostupni, ili ako se mikrovaskularno krvarenje nastavlja nakon transfuzije trombocita;
 - trombocitopenija obično nije značajna sve dok se ne nadoknade dva cirkulirajuća volumena krvi. Može se pojaviti i ranije u slučaju splenomegalije, DIK-a ili opsežnog nagnječenja ili opekline. Poremećaj funkcije trombocita može biti prisutan u slučaju hipotermije, acidoze ili može biti uzrokovan djelovanjem lijekova. Općenito uzevši, transfuzija trombocita za vrijeme naglog krvarenja nije učinkovita zbog brze potrošnje trombocita.
Transfuziju trombocita treba dati ako:
 - postoji mikrovaskularno krvarenje,
 - ako je dano 20 doza eritrocita i broj trombocita nije poznat, ili ako je broj trombocita manji od 50 000/ μ l
 - krioprecipitat može biti koristan ako je fibrinogen manji od 0,8 – 1,0 g/l. Krioprecipitat, međutim, ne sadržava ostale koagulacijske faktore (osim faktora VIII i vWF)
- Svježe smrznuta plazma je obično izvor koagulacijskih faktora koji se preferira.

Krvarenje nakon operacije srca

Prekomjerno krvarenje nakon operacije srca može uzrokovati heparin, manjak koagulacijskog faktora, trombocitopenija, kirurški čimbenici ili neprepoznati koagulacijski poremećaj. Evaluacija bolesnikovog stanja nakon operacije treba obuhvatiti:

- procjenu gubitka krvi;
- pregled rana i ostalih mjesta radi mikrovaskularnog krvarenja;
- KKS i broj trombocita;
- koncentraciju heparina, PV, APTV i fibrinogen.

Kirurško krvarenje je općenito uzeti sumnjivo u slučaju krvarenja:

- > 1000 ml u prvom satu;
- > 300 ml/sat tijekom prva dva sata;
- > 150 ml/sat nakon prva dva sata
- naglog povećanja krvarenja > 300ml/sat;
- širenja obrisa srca na radiogramu toraksa.

Povišena koncentracija heparina u cirkulaciji, obično s produljenjem APTV-a, ukazuje na prisutnost neneutraliziranog heparina i u tom slučaju indicira se protamin.

Koagulopatija može biti uzrokovana:

- mikrovaskularnim krvarenjem;
- krvarenjem od 50 – 150 ml/sat
- fibrinogenom < 1 g/l
- PV ili APTV većim 1,5 puta od normalne vrijednosti uz normalnu koncentraciju heparina;
- Broj trombocita manji od 50 000/ μ l

Niski fibrinogen može biti uzrokovan fibrinolizom i u tom slučaju može se indicirati aminokapronska kiselina.

Patološki nalaz PV i/ili APTV nakon neutralizacije heparina, obično je indikacija za transfuziju svježe smrznute plazme (10ml/kg).

Mikrovaskularno krvarenje ili povećano krvarenje na dren s brojem trombocita $\leq 50\ 000/\mu$ l obično su indikacija za transfuziju trombocita.

Bolesti jetre

Čimbenici koji doprinose krvarenju u slučaju bolesti jetre uključuju:

- portalnu hipertenziju s varikozitetima;
- splenomegaliju s trombocitopenijom;
- smanjenu sintezu faktora koagulacije;
- manjak vitamina K;
- prisutnost aktiviranih inhibitora koagulacijskog faktora u cirkulaciji;
- prisutnost produkata razgradnje fibrina;
- stečenu disfibrinogenemiju;
- uremijsku disfunkciju trombocita uzrokovanu hepatorenalnim sindromom.

Procjena krvarenja bolesnika s bolešću jetre treba obuhvatiti:

- lokalizaciju mjesta krvarenja;
- KKS i broj trombocita;
- PV, APTV, aktivnost faktora V, fibrinogen.

Opće smjernice za transfuzijsku terapiju:

- krvarenje iz ezofagealnih varikoznih vena zahtjeva neposrednu intervenciju i ne može se kontrolirati isključivo transfuzijama.
- Većina bolesnika s kroničnom bolešću jetre, bez manjka vitamina K ima vrijednost koagulacijskog faktora u granicama za održavanje normalne hemostaze. Aktivnost faktora V, koja je veća od 30%, uglavnom je dostatna za hemostazu.
- transfuzija plazme obično ne može korigirati učinak disfibrinogenemije.
- primarni cilj transfuzije eritrocita treba biti održavanje adekvatnog intravaskularnog volumena i sposobnosti transporta kisika. Ciljni raspon hemoglobina od 8 do 10 g/dl dostatan je za većinu bolesnika.
- svrha transfuzije plazme (SSP) je osiguravanje dovoljne nadoknade koagulacijskog faktora kako bi se spriječilo mikrovaskularno krvarenje. Transfuzija plazme je obično indicirana nakon 5 doza koncentrata eritrocita, u dozi od 20ml/kg tjelesne mase. Transfuzija plazme čak i u većim dozama rijetko će značajno korigirati vrijednosti PV-a i APTV-a.
- pojava mikrovaskularnog krvarenja je indikacija za transfuzije trombocita. Transfuzija trombocita je međutim često neučinkovita u slučaju bolesti jetre uzrokovane hiperslenizmom, kod utjecaja produkta razgradnje fibrina i fibrinogena na funkciju trombocita, te kod uremije.
- invazivni zahvati kao što je uvođenje katetera, paracenteza i biopsija jetre mogu se obaviti bez povećanog rizika od komplikacija krvarenja ako su PV i APTV unutar vrijednosti 1,5 puta od normalnih vrijednosti i ako je broj trombocita veći od 50 000/ μ l.
- nema dokaza da profilaktična transfuzija trombocita i plazme u slučaju bolesti jetre smanjuje rizik od krvarenja.

Procjena primjene krvnih pripravaka

Svrha procjene primjene je poboljšanje procesa pri naručivanju, preuzimanju, rukovanju i transfundiranju krvnih pripravaka, te praćenje rezultata kliničke transfuzijske prakse. Kriterije procjene održavaju konsenzus o opće prihvaćenim preporukama za kliničku primjenu krvi, koje se zasnivaju na objavljenim kliničkim ispitivanjima, jednoglasnim stajalištima na nacionalnoj razini, a sukladno europskim smjernicama.

Treba međutim naglasiti kako ovi kriteriji procjene ne predstavljaju ujedno i indikacije za transfuziju, te da specifične kliničke situacije mogu usmjeriti transfuzijsku praksu, koja se razlikuje i od prihvaćenih kriterija procjene.

Elementi procjene kliničke primjene krvi uključuju:

- dokumentaciju kliničke indikacije za transfuziju;
- relevantne laboratorijske pretrage, uključujući KKS, broj trombocita, PV, APTV i analizu fibrinogena;
- ordiniranje i doziranje krvnih pripravaka;
- kliničkog i/ili laboratorijskog ishoda transfuzije.