

ŽOK a koagulačná liečba

1.
OKTÓBER
2022



1.
APRÍL
2023

GARANT:

doc. MUDr. Roman Záhorec, PhD.

**ZBORNÍK
ABSTRAKTOV**



Partner:

CSL Behring

SVK-HCT-0020

ŽOK a koagulačná liečba



GARANT:

doc. MUDr. Roman Záhorec, PhD.

Obsah

KOAGULAČNÁ TERAPIA U ONKOCHIRURGICKÝCH PACIENTOV

3

R. Záhorec, T. Veselovský, D. Cintula

NÁROČNOSŤ DIAGNOSTIKY A MANAŽMENTU LIEČBY VRODENEJ PORUCHY FIBRINOGENU – DYSFIBRINOGENÉMIE Z POHLADU HEMATOLÓGA

7

T. Šimurda, M. Steranková, M. Dobrotová, I. Plameňová,
M. Brunclíková, J. Staško, P. Kubisz

HEMOSTÁZA PRI PORUCHÁCH FUNKCIE PEČENE

7

E. Kušíková

ISBN 978-80-89797-80-6

KOAGULAČNÁ TERAPIA U ONKOCHIRURGICKÝCH PACIENTOV

R. ZÁHOREC, T. VESELOVSKÝ, D. CINTULA

II. KAİM LFUK a Onkologický ústav svätej Alžbety, Bratislava

Úvod

Jedným zo znakov nádorovej choroby je zvýšená aktivita hemokoagulačného systému v smere hyperkoagulácie, alebo naopak navodenie hypokoagulácie s rizikom krvácania. Systémová malignita a hemokoagulácia sa navzájom významne ovplyvňujú. Zvýšená aktivita hemokoagulácie komplikuje zdravotný stav onkologického pacienta a má negatívny vplyv na prognózu. V rutinnom laboratórnom vyšetrení hemokoagulácie nachádzame abnormality u 60–96% onkologických pacientov. Typickým nálezom sú anémia, trombocytopenia, trombocytóza, hyperfibrinogénia, zvýšené koncentrácie D- diméru, fibrín-degradačných produktov (FDP), predĺžený trombínový čas (TT), alebo predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT). Patogenéza porúch hemostatického a koagulačného systému pri nádorovej chorobe je komplexná a multifaktoriálna, zahŕňa mnohé biologické, patofyziologické, klinické a imunologické (imunotrombóza) faktory. Cieľom práce je analyzovať patologické mechanizmy aktivácie koagulácie s dôrazom na diagnostiku a liečbu porúch, zvlášť pri závažných, ťažkých až život-ohrožujúcich krvácaniach.

Patofyziológia aktivácie koagulácie pri malignitách

Maligne bunky sa vyznačujú up- reguláciou a nadmernou expresiou **tkanivového faktora (TF)**. Zvýšenú expresiu TF pozorujeme aj u makrofágov/ monocytov a fibroblastov v strome solidných nádorov, zvlášť pri karcinómoch žalúdka, pankreasu, ovárií, maternice, prostaty, pľúc, a obličiek. Vysoké koncentrácie TF aktivujú vonkajšiu cestu hemokoagulácie prostredníctvom väzby na faktor VII, FVIII, FX , čo napokon vedie k premene protrombínu na trombín. Ďalším znakom nádorových buniek je zvýšenie percentuálneho zastúpenia fosfatidylserínu (PS) na vonkajšej časti fosfolipidovej bunkovej membrány. Oba faktory silne stimulujú vonkajšiu cestu koagulačnej kaskády, vytvárajú funkčný komplex protrombokinázy a tenázy, ktoré katalyzujú premenu fibrinogénu na fibrín. **Extravaskulárna patogenéza** hyperkoagulácie súčasne prispieva k progresii neoplázie. Nádorové bunky produkujú tiež mikrovesikuly a podnecujú imunitnú reakciu hostiteľa, v cievach v okolí nádoru sa produkujú pro- zápalové cytokíny, proangiogénne faktory, adhezívne molekuly. Mediátory zápalu spoločným pôsobením aktivujú endotelové bunky a krvné doštičky, ktoré uvoľňujú mikrovesikuly a následne zosilňujú prokoagulačnú aktivitu **intravaskulárne**. Na patogenéze **trombózy** a tromboembolickej choroby (**TECH**) sa podieľajú okrem trombocytov a endotelových buniek, aj makrofágy a neutrofilové granulocyty (mikrofágy), ktoré vytvárajú zhluky tzv. netózy spolu s aktivovanými trombocytmi. NETózy priliehajú k cievnej stene a vytvária biely trombus

– **imunotrombózu**. Vysoká expresia TF a PS, sekrécia mikrovesikúl, aktivácia imuno- kompetentných buniek podmieňuje vznik trombózy nielen v okolí nádoru, ale aj v cievach orgánov veľmi vzdialených od nádoru (patogenéza **TECH**).

Faktory ovplyvňujúce hemokoagulačný stav onkologického pacienta

Poruchy krvného zrážania sú veľmi časté a pozorujeme ich u 60–90 % pacientov. Ide o komplexný dynamický proces, buď sa vyvinie hyperkoagulačný stav, alebo stav hypokoagulačný v závislosti od mnohých faktorov:

1) **Zdravotný stav onkologického pacienta** podmieňuje jeho biologický vek, funkčné orgánové rezervy, genetické predispozície, anamnéza trombózy a migrujúcej tromboflebitídy. Dehydratácia, znížená mobilita, alebo imobilita, stav výživy – obezita alebo malígna kachexia, komorbidity (kardiálna insuficiencia, cirhóza pečene, diabetes), s tým spojená chronická medikácia, subakútne a chronické infekcie, malígny SIRS sprevádzaný leukocytózou, trombocytózou a zvýšenými hodnotami C- reaktívneho proteínu. Navyše onkologickí pacienti (z dôvodu iných diagnóz) môžu užívať antiagregancia, priame inhibitory trombínu, alebo warfarín. Lieková anamnéza musí byť zameraná práve na liečbu ovplyvňujúcu koagulačný systém.

2) **Typ a biologické vlastnosti zhubného nádoru** – poruchy hemokoagulácie sú veľmi časté pri hematologických chorobách (leukémie, lymfómy) pri myelómoch, u solidných nádorov (karcinómy pankreasu, žalúdka, maternice a vaječníkov, prostaty), nádory mozgu (glioblastómy). Invazivita nádoru vo vyšších štádiách s infiltráciou ciev s vysokým rizikom krvácania.

3) **Onkologická liečba a jej negatívny vplyv na koagulačný systém**. Chemoterapia, biologická liečba a rádioterapia postihujú krvotvorbu, vedú navodiť bicytopenie a pancytopenie, s dramatickým poklesom bielych krviniek a krvných doštičiek (torpidne trombocytopenie). Vedľajšie účinky onkologickej liečby spôsobujú poškodenia sliznic, funkciu pečene, syntetickú schopnosť hepatocytov – zníženú sekréciu faktorov zrážania, čo vedie k hypokoagulačnému stavu a riziku spontánneho krvácania. Pri onkochirurgickej liečbe sa poškodzujú cievy mechanicky, vaskularizované nádory pri manipulácii zvyknú silno krváčať, navyše sa z tkanív uvoľňujú mediátory ako tkanivový tromboplastín, tkanivový aktivátor plasminogénu a iné látky, ktoré zosilňujú fibrinolýzu a zvyšujú krvácanosť pacienta.

Laboratórne vyšetrenia hemokoagulácie

Abnormality v koagulačnom obraze onkologických pacientov sú častým nálezom aj bez klinických prejavov trombózy alebo hemoragie, upozorňujú na nerovnováhu a aktiváciu hemostatického systému. Hemokoa-

gulačné vyšetrenie môže byť nápomocné pri odhalení diskretných porúch a svedčí aj o progresii nádorovej choroby sprevádzanej zápalom a metastázami. Pri diagnostike koagulačných porúch používame rutinné vyšetrenia, ako sú:

A) protrombínový čas (PT) podľa Quicka na zistenie porúch vonkajšej cesty koagulačnej kaskády. PT deteguje pokles aktivity faktorov II, VII, X a V. PT klesá aj pri nízkej koncentrácii a kvalite fibrinogénu. Pri hypokoagulačnom stave sa INR predlžuje, klinicky významný je pokles PT p. Quicka pod 50% a predĺženie INR vyššie 1,5.

B) aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) je základným trestom na odhalenie porúch vnútornej koagulačnej kaskády. Vyšetrenie aPTT informuje o aktivite enzýmov faktorov FVIII, IX, XI, XII, tiež faktorov II, X a I (fibrinogén).

C) trombínový čas (TT) meria čas od premeny fibrinogénu na fibrín a kreovanie koagula, norma je okolo 20 sekúnd. Skracovanie TT svedčí pre hyperkoagulačný stav (<18 s). Predlžovanie TT na vyššie 24 s svedčí pre hypokoagulačný stav.

D) koncentrácie fibrinogénu patrí k základným vyšetreniam v onkológii. Normálne koncentrácie v krvnej plazme sa pohybujú v pásme 2,5–3,5 g/l. Hyperfibrinogénemia vyššie 3,8 g/l svedčí pre hyperkoagulačný stav, progresiu nádorovej choroby. Naopak hypofibrinogénemia < 2,0 g/l je asociovaná s hypokoagulačným stavom a zvýšeným rizikom krvácania.

E) medzi vyšetrenia stavu koagulácie zaraďujeme aj krvný obraz, funkčný stav a počet trombocytov. Normálne hodnoty trombocytov sú v pásme 150–280 tisíc/ul. Pri hodnotách vyššie 300 tisíc/ul hovoríme o trombocytoze, čo je znakom chronických zápalov alebo zápalu pri pokročilej rakovine. Komplexný obraz hemokoagulačného procesu dostaneme použitím viskoelastických metód ako sú rotačná tromboelastometria (ROTEM) alebo tromboelastografia (TEG). ROTEM ako dynamická metóda sledovania iniciácie, tvorby a pevnosti krvnej zrazeniny dokáže presne diagnostikovať jednotlivé poruchy hemostázy v relatívne krátkom čase do 20–30 minút. Môže sa používať ako spoľahlivá metóda pri lôžku pacienta alebo na operačnej sále s rýchlym výsledkom a indikáciou pre správnu liečbu koagulačnej poruchy.

Fyziológia krvného zrážania rozlišuje primárnu a sekundárnu hemostázu. V súčasnosti je akceptovaný bunkový model hemostázy, kde kľúčovú úlohu hrajú endotelové bunky, krvné doštičky – trombocyty, pericyty a fibroblasty, ale tiež krvné elementy ako sú červené krvinky, granulocyty a monocyty. Sekundárnu hemostázu zabezpečujú **štyri systémy (koagulačný systém kaskády vnútornej a vonkajšej cesty, antikoagulačný systém, fibrinolytický systém, a antifibrinolytický systém)**, ktoré reprezentujú enzýmové komplexy, faktory a humorálne mediátory. Všetky uvedené subsystémy musia byť v rovnováhe, dômyselne regulované pozitívnu i negatívnou spätnou väzbou. Práve **nerovnováha medzi subsystémami** vedie k častým príčinám poruchy hemostázy spôsobenej nedostatočnou syntézou, alebo sekréciou faktorov, nadmernou konzumpciou, dilúciou, alebo inaktíváciou.

U onkologických pacientov sa vyskytuje neustále prebiehajúca chronická aktivácia hemostatických systémov a subsystémov, s následnou krehkou **dynamickou nerovnováhou medzi hyperkoagulačným**

a hypokoagulačným stavom. Nezriedka oba procesy prebiehajú súčasne na rôznych miestach cirkulácie, na lokoregionálnej a systémovej úrovni.

Príčiny hypokoagulačných stavov

Príčinami hypokoagulačných stavov v onkológii sú konzumpčné koagulopatie, trombocytopenia, trombocytopenie, hyperfibrinolýza, syndróm získanej hemofilie (získané inhibitory voči FVIII), von Willebrandova choroba, hemolytické anémie. K hypokoagulačnému stavu vedú hepatopatie, cirhóza pečene s poruchou syntézy, zvýšenie aktivity retikulo-endotelového systému hlavne sleziny, disseminácia ochorenia, mnohopočetné metastázy a nekrózy nádorov so sekundárnou infekciou nádoru.

Krvácanie a koagulačné poruchy u onkochirurgických pacientov

Stratégia prípravy. Z dôvodu rozsahu problematiky zvýšenej krvácanosti, hemostatických porúch v onkológii sa sústredíme na onkochirurgických pacientov. Krvácanie je častou a závažnou komplikáciou v onkochirurgii, zvlášť pri veľkých operačných výkonoch. Vyskytuje sa v 10–15 % prípadov operácií rakoviny s invazívnym rastom a infiltráciou okolitých orgánov a ciev. Pri **príprave a stratégii vedenia anestézie** sa anesteziológ musí podrobne zoznámiť:

1) so zdravotným stavom pacienta, rozsahom ochorenia, postihnutia orgánov s typom a rozsahom operačného výkonu.

2) či sú zaznamenané prípady spontánneho krvácania, zvýšené straty krvi, alebo závažnosť anémie (menej ako < 110 g/L, resp. < 100 g/L).

3) komplikácie po onkologickej liečbe (chemoterapii, rádioterapii, biologickej liečbe) v zmysle poruchy hemokoagulácie – pancytopenia, trombocytopenia, anémia, poruchy funkcie orgánov RES ako sú pečeň, slezina, kostná dreň,

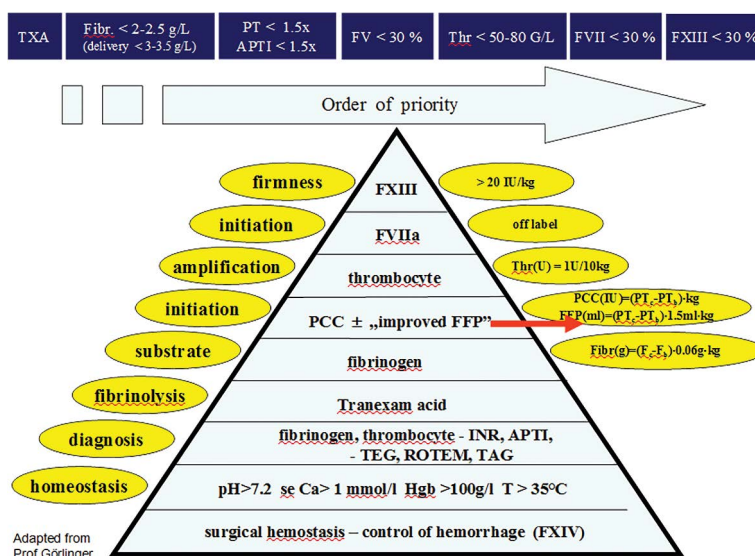
4) akú má pacient aktuálnu antiagregačnú, antikoagulačnú, priame inhibitory trombínu, alebo inú liečbu napr. nesteroidné antoflogistiká, ktoré priamo alebo nepriamo zasahujú do hemostázy,

5) aké sú aktuálne výsledky laboratórnych vyšetrení krvného obrazu (anémia, trombocytopenia) a hemokoagulácie, štandardne aktuálne hodnoty PT podľa Quicka, INR, aPTT, TT, koncentrácia fibrinogénu alebo rozšírený Proglobal – koncentrácia ATIII, D-dimeru, proteínu S, Proteínu C, FDP, v spolupráci s hematológom sa vykoná interpretácia a zhodnotenie výsledkov, úprava terapie a zvolí sa optimálna príprava a zaistenie transfúzných derivátov.

Stratégia liečby krvácania a koagulačnej poruchy v onkológii

Vždy vychádzame z celkového zhodnotenia zdravotného stavu pacienta, pridružených ochorení, rozsahu nádorovej choroby, prebiehajúcej onkologickej liečby vrátane nežiadúcich účinkov, aktuálneho stavu hemokoagulácie podľa výsledkov rutinných i špeciálnych vyšetrení hemokoagulácie. Pri výskyte krvácania u onkologického pacienta, alebo počas veľkého operačného onkochirurgického výkonu vychádzame zo stratégie Gorlingerovej pyramidy (**obr. 1**), kde postupujeme od najjednoduchších, klinicky overených postupov, k zlo-

Obrázok 1. Zásady liečby masívneho krvácania u onkochirurgického pacienta s využitím transfúznej stratégie podľa prof. Gorlingera z roku 2006.



žitejším a náročnejším postupom a transfúznym derivátom. Primárnym cieľom je intervenčne, alebo chirurgicky, čo najskôr a kvalitne **zastaviť krvácanie** – STOP hemorágiu!

Po nich nasleduje stratégia podávaných transfúzií erytrocytov a ľudskej mrazenej plazmy v pomere 1:1, alebo 2:1. Podľa odporúčaní európskej spoločnosti ESA alebo česko-slovenských odporúčaní z roku 2017 (Tab. 1). Celková hemostatická liečba pri **ťažkej hemoragickej anémii, pri masívnom krvácaní** (vyššie 1,5 l, t.j. viac ako 30 % objemu krvi), alebo **život ohrožujúcom krvácaní** (straty vyššie 2,0–2,5 litra krvi u dospelého, t.j. 40–50 % objemu krvi) pozostáva z nasledujúceho algoritmu:

1. Transfúzia de leukocytových erytrocytov
2. Transfúzia ľudskej mrazenej plazmy, 10–15 ml/kg
3. Podanie fibrinogénu v dávke aspoň 3–4,0 g alebo kryoprecipitátu 40 mg/kg
4. Transfúzia krvných doštičiek, ak klesne počet pod 50–70 tisíc/ul
5. Podanie kyseliny tranexámovej 1,0 g /10 minút
6. Podanie 4-zložkového prípravku koagulačných faktorov, napr. Prothromplex
7. Aplikácia 10 ml calcium gluconicum, po každom transfúznom prípravku
8. Prevencia a liečba malígnej triády: hypotermie, acidózy, dilučnej a konzumpčnej koagulopatie
9. Špeciálne postupy: desmopressín, FXIII, rhFVIIa

Pri masívnom krvácaní sa vyžaduje tímová spolupráca lekárov, sestier a zdravotníckeho personálu. Je potrebná rýchla diagnostika krvácania, nájdenie zdroja a použitie všetkých dostupných postupov na jeho úplné zastavenie. Úlohou anesteziológa je zabezpečiť dostatok vnútrožilových vstupov vrátane viac lumenového centrálného žilového katétra, a kontinuálne meranie systémového tepnového tlaku. Hlavným opatrením je zabezpečenie oxygenácie a udržanie systémového tlaku v tepnách v pásme 90–100 mmHg (12–13 kPa). Z kryštaloidov sa preferujú balancované roztoky pre

inciálnu infúziu (Plasmalyte, Isolyte, Hartman), nasleduje podávanie transfúzií erymasy, mrazenej ľudskej plazmy 10–15 ml/kg (700–900 ml). Pri konzumpčnej a dilučnej koagulopatii sa rýchlo spotrebujú faktory zrážania, hlavne FI – fibrinogen. Pri poklese jeho koncentrácie pod 1,5 g/l spolu pri metabolickej acidóze sa formuje veľmi riedke, málo stabilné a nepevné koagulum. Preto je podávanie fbg v skorých štádiách veľmi potrebné a plne indikované v dávke asi **40 mg/kg t.j. 3,0–4,0 g inf.** U operačných výkonoch kolorekta, operáciach prostaty, pľúc, alebo maternice sa uvoľňuje do cirkulácie tkanivový aktivátor plasminogénu, ktorý akceleruje fibrinolýzu. **Hyperfibrinolýza** je závažnou komplikáciou onkochirurgických operácií. Cieľovou liečbou je aplikácia kyseliny tranexámovej, ktorá inaktívuje plasminogén a pôsobí antifibrinolyticky. Počas a po masívnom krvácaní vyšetrujeme opakovane krvný

Tabuľka 1. Hlavné zložky transfúznej terapie a liečby porúch koagulácie pri masívnom krvácaní v onkochirurgii. Podľa odporúčaní ČSARIM a SSAIM (Blatný a kol. 2017).

Transfúzny preparát/derivát	Odporúčaná dávka /pomer pri život ohrožujúcom krvácaní
Deleukotizované Erytrocyty ERM,	Transfúzny pomer 2:1, transfúzia ERM ku transfúzii ČMP
Transfúzia ľudskej mrazenej plazmy ČMP, FFP	15 ml/kg telesnej hmotnosti
Aplikácia fibrinogénu	40 mg/kg telesnej hmotnosti asi 3–4,0 g inf.
Transfúzia trombocytov	Zo 6 jednotiek
Aplikácia 4-zložkového PCC	25–50 U /kg telesnej hmotnosti
Kys. Tranexámová	1,0 g/10 minút iv. do 3 hodín,
Calcium gluconicum 10%	10 ml iv. po transfúzii ERM, ČMP
*rhFVIIa *FXIII, *Desmopressin,	100 µg/kg telesnej hmotnosti každé 2–4 hodiny * Indikácie off-label, konzultácia s hematológom, špeciálne indikácie

obraz a hemokoagulačné parametre. Na komplexnú identifikáciu koagulačnej poruchy odporúčame využiť viskoelastické metódy (ROTEM, TEG) a vyšetrenie faktorov koagulácie. Predpokladom účinnej liečby sú cieľové hodnoty krvného obrazu a koagulačných parametrov: koncentrácia hemoglobínu vyššie 70 g/l, fibrinogénu vyššie 1,5 g/l, počet trombocytov vyššie 50-70

tisíc/ul, aktivita koagulačných faktorov vyššie 30%, pH vyššie 7,21, Ca vyššie 2,0 mmol/l, zásadná je prevencia hypotermie. Normotermiu udržiavame aktívnym ohrevom pacienta i transfúznymi prípravkami. Po zastavení krvácania, rýchlo stabilizujeme vitálne funkcie, snažíme sa dosiahnuť hodnoty hemoglobínu vyššie 85-90 g/l (Bergamin a kol. 2017).

Použitá literatúra

1. Blatný J, Bláha J, Cvachovec K a kol: Diagnostika a liečba život ohrozujúceho krvácania u dospelých pacientov v intenzívnej a perioperačnej starostlivosti. *Anesteziol intenz med* 2017, 6(2): 66-70.
2. Bergamin FS, Almeida JS, Landoni G a kol: Liberal versus restrictive Transfusion Strategy in Critically ill Oncologic Patients: the transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2017, 45(5): 766-773.
3. Falanga A., Marchetti M, Vignoli A: Coagulation and Cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haem* 2012, 11(2): 2233-233.
4. Záhorec R. Poruchy hemokoagulácie u onkologických pacientov, kap. 8 in *Anestézia a perioperačná starostlivosť v onkológii*, eds Záhorec R, Michálek P, Mladá fronta, Praha 2018, ISBN 978-80-204-4688-6
5. Záhorec R, Zásady transfúznej liečby u onkologických pacientov, kap. 32 in *Anestézia a perioperačná starostlivosť v onkológii*, eds Záhorec R, Michálek P, Mladá fronta, Praha 2018, ISBN 978-80-204-4688-6

NÁROČNOSŤ DIAGNOSTIKY A MANAŽMENTU LIEČBY VRODENEJ PORUCHY FIBRINOGENU – DYSFIBRINOGENÉMIE Z POHĽADU HEMATOLÓGA

T. ŠIMURDA, M. STERANKOVÁ, M. DOBROTOVÁ, I. PLAMEŇOVÁ,
M. BRUNCLÍKOVÁ, J. STAŠKO, P. KUBISZ

*Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie,
Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzitná nemocnica Martin*

Vrodená dysfibrinogenémia (VD) je zriedkavé ochorenie hemostázy spôsobené zmenami v štruktúre molekuly fibrinogénu. Tieto zmeny vedú k poruche funkcie fibrinogénu. Laboratórna diagnostika je založená na diskrepancii medzi zníženou aktivitou fibrinogénu a normálnym antigénom fibrinogénu. Na potvrdenie diagnózy je nevyhnutné genetické testovanie. Vo väčšine prípadov je VD spôsobená heterozygotnou missense mutáciou v jednom z troch génov kódujúcich fibrinogén (*FGA*, *FGB*, *FGG*). Väčšina pacientov je asymptomatická, ale u iných môžeme pozorovať krvácania a v niektorých prípadoch aj trombotické komplikácie. Z pacientov sú obzvlášť ohrození tí s kauzálnymi trombofilnými mutáciami, ktoré sú spojené s trombózou. U tejto skupiny pacientov je vhodné zvážiť dl-

hodobú antikoagulačnú liečbu. Manažment chirurgických výkonov a tehotenstva u pacientov s VD je náročný. V liečbe zohráva najdôležitejšiu úlohu podávanie fibrinogénového koncentráту. Antifibrinolytiká sú súčasťou liečby v niektorých špecifických klinických prípadoch. V tejto prednáške by som sa chcel zamerať na komplexnú diagnostiku VD a na manažment liečby niekoľkých najčastejších klinických situácií u pacientov s VD z pohľadu hematológa.

Podakovanie:

Práca bola podporená projektmi: Granty VEGA 1/0479/21, 1/0436/21, Grant Univerzity Komenského (UK/5/2022)

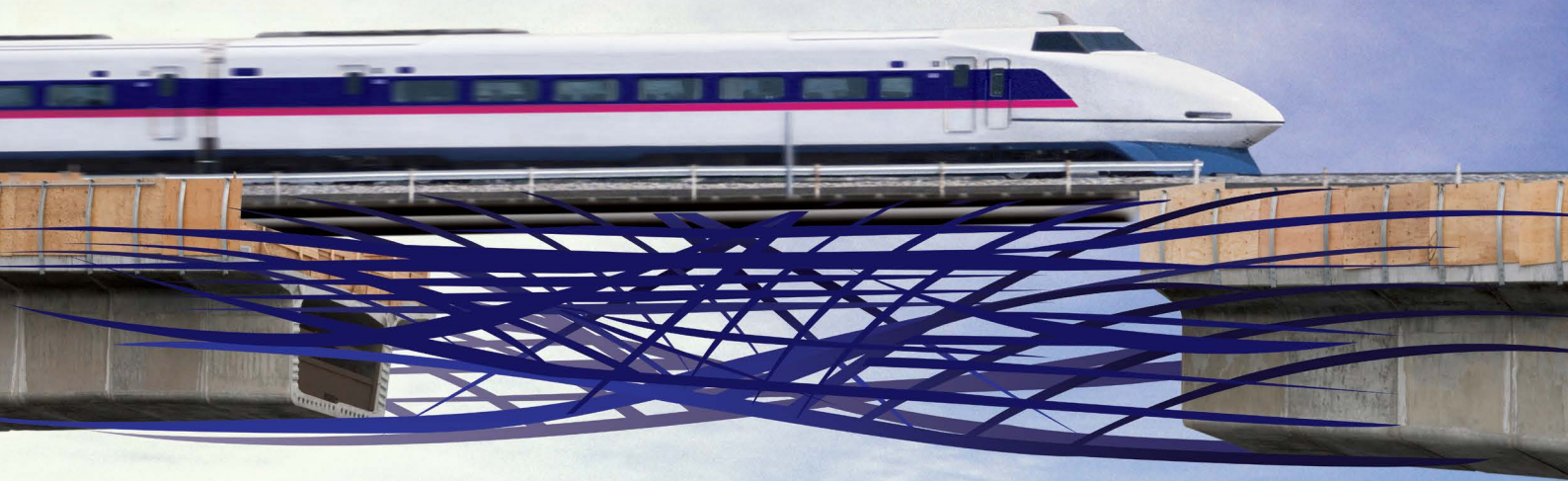
HEMOSTÁZA PRI PORUCHÁCH FUNKCIE PEČENE

E. KUŠÍKOVÁ

II KAIM SZU a FNŠP FD Roosevelta Banská Bystrica

Stav hemostázy je pri akútnych aj chronických ochoreniach pečene ovplyvnený komplexnými dejmi. V **pečeni je syntetizovaná nielen** väčšina koagulačných faktorov, ale aj niektoré inhibitory koagulácie. Dlho sa predpokladalo, že zvýšené hodnoty protrombinového času (PT) či jeho pomeru voči norme laboratória (INR), a tiež obvyklý výskyt znížených hodnôt trombocytov, sú prejavom hypokoagulačného stavu u týchto pacientov. Tento predpoklad viedol k zvýšenej incidencii krvných transfúzií či odkladaniu tromboprolaxie u takýchto pacientov v prípade, že podstupovali operačný zákrok či invazívny výkon. Až s nástupom viskoelastických metód hodnotenia koagulácie, (ktoré na rozdiel od konvenčných vyšetrení posudzujú stav hemostázy komplexnejšie), sa ukazuje, že pacienti s poruchou funkcie pečene môžu byť hypo- i hyperkoagulační. Tento stav je obvykle popisovaný

ako „rebalansovaná hemostáza“. Ukazuje sa totiž, že von Willebrandov faktor (vWF) a faktor VIII, syntetizované endotelom, bývajú u chronických porúch pečenejších funkcií kompenzačne zvýšené. Dysbalancia je navyše poznačená zníženou aktivitou metaloproteínazy štiepiacej vWF a trombocytopeniou so zvýšenou adhéziou a agregáciou doštičiek. Toto najmä pri ťažkých poškodeniach pečene môže navodiť stav podobný trombotickej trombocytopenickej purpore; transfúzia trombocytov môže vtedy poškodenie pečene ďalej zhoršiť a exacerbovať portálnu a portopulmonálnu hypertenziu. Rôznorodosť možností stavu hemostázy pri pečenejších ochoreniach, spolu s obmedzenou výpovednou hodnotou konvenčných koagulačných testov, je nutné vziať do úvahy pri indikácii transfúzie krvných elementov, plazmy a koagulačných faktorov.



Cielená liečba a prevencia krvácania koncentrátom fibrinogénu

Povolenie MZ SR na terapeutické použitie registrovaného lieku v neschválenej indikácii:

- Prevencia a liečba krvácania u pacientov so získaným nedostatkom fibrinogénu okrem doplnkovej liečby k zvládnutiu nekontrolovaného závažného krvácania u pacientov so získanou hypofibrinogémiou v priebehu chirurgického zákroku.

Kód lieku: MD 713

Platnosť povolenia: 3. 6. 2022 – 30. 11. 2022

Zdroj: www.health.gov.sk

Skrátená informácia o prípravku

Názov lieku: Riaslap 1 g Prášok na injekčný / infúzný roztok. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie:** Riaslap je vo forme prášku na injekčný alebo infúzný roztok s obsahom 1 g ľudského fibrinogénu v jednej injekčnej liekovke. Po rekonstitúcii s 50 ml vody na injekciu obsahuje 1 ml približne 20 mg ľudského fibrinogénu. **Terapeutické indikácie:** Liečba a prevencia krvácania u pacientov s vrodeným nedostatkom fibrinogénu (hypo alebo afibrinogénia). **Dávkovanie a spôsob podávania:** Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou tohto ochorenia. **Dávkovanie:** Dávka a dĺžka substitučnej liečby závisia od závažnosti ochorenia, miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta. Pre výpočet individuálnej dávky sa stanoví hladina fibrinogénu (funkčného). Množstvo a frekvencia podávania sa určí individuálne pre každého pacienta na základe pravidelného stanovovania hladín plazmatického fibrinogénu použitej substitučnej terapie a kontinuálneho sledovania klinického stavu pacienta. Normálna hladina plazmatického fibrinogénu je v rozmedzí 1,5 - 4,5 g/l. Kritická hladina fibrinogénu v plazme, pri ktorej sa môže objaviť krvácanie, je približne 0,5 - 1,0 g/l. Pri závažných chirurgických zákrokoch, má podstatný význam presné sledovanie substitučnej terapie koagulačnými testami. **Úvodná dávka:** Ak nie je u pacienta stanovená hladina fibrinogénu, odporúčaná dávka je 70 mg/kg telesnej hmotnosti (BW) podaná intravenózne. **Udržiavacia dávka:** Požadovaná hladina (1 g/l) pri menšom krvácaní (napr. krvácanie z nosa, intramuskulárne krvácanie, alebo bolestivá menštruácia) sa má udržiavať aspoň počas troch dní. Požadovaná hladina (1,5 g/l) pri závažnom krvácaní (napr. poranenie hlavy alebo intrakraniálne krvácanie), sa má udržiavať počas siedmich dní. Dávka fibrinogén (mg/kg telesnej hmotnosti) = [Požadovaná hodnota (g/l) - stanovená hodnota (g/l)] / 0,017 (g/l na mg/kg telesnej hmotnosti). **Dávkovanie u novorodencov, dojčiat a detí:** Údaje z klinických štúdií na dávkovaní Riaslapu u detí sú obmedzené. Z týchto štúdií ako aj z dlhodobej klinickej skúsenosti s fibrinogénovými prípravkami vyplýva, že odporúčané dávkovanie pri liečbe detí sú rovnaké ako u dospelých. **Spôsob podávania:** Intravenózna infúzia alebo injekcia. Pred podaním sa liek musí zohriať na teplotu miestnosti alebo telesnú teplotu a podáva sa injekciou alebo infúziou pomaly intravenózne s rýchlosťou, ktorá pacientovi vyhovuje. Rýchlosť injekčného alebo infúzneho podania nemá byť vyššia ako 5 ml za minútu. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** U pacientov s vrodeným nedostatkom, ktorí sú liečení ľudským fibrinogénovým koncentrátom, je riziko trombózy a to najmä pri vysokých dávkach alebo pri opakovanom podaní. Pacienti, ktorým bol podaný ľudský fibrinogénový koncentrát, sa majú starostlivo sledovať kvôli príznakom trombózy. U pacientov s anamnézou ischemickej choroby srdca alebo infarktu myokardu, u pacientov s ochorením pečene, pacientov pred alebo po operácii, u novorodencov alebo u pacientov s rizikom tromboembolických príhod alebo diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, možný prínos liečby s ľudským plazmatickým fibrinogénovým koncentrátom musí prevážiť riziko tromboembolických komplikácií. Musia sa začať klinicky sledovať prvotné príznaky komplikácií. Ak sa objaví reakcia alergického alebo anafylaktického typu, je nutné injekčné podanie alebo infúziu okamžite zastaviť. V prípade anafylaktického šoku, sa majú dodržať zvyčajné medicínske postupy pri liečbe šoku. Pri substitučnej terapii koagulačnými faktormi iných vrodených deficitov, boli pozorované reakcie na protilátky, ale v súčasnosti s fibrinogénom tieto neboli pozorované. Riaslap obsahuje až 164 mg (7,1 mmol) sodíka v jednej injekčnej liekovke. Je to 11,5 mg (0,5 mmol) sodíka na kg telesnej hmotnosti pacienta, ak sa aplikuje odporúčaná počiatočná dávka 70 mg / kg telesnej hmotnosti. Musí sa to zohľadniť, ak sú pacienti na diéte so zníženým obsahom sodíka. **Liekové a iné interakcie:** Nie sú známe žiadne interakcie koncentráta ľudského plazmatického fibrinogénu s inými liekmi. **Fertilita, gravidita a laktácia:** **Gravidita:** Reprodukčné štúdie na zvieratách neboli vykonané s Riaslapom. Vzhľadom k tomu, že účinná látka je ľudského pôvodu, je katabolizovaná rovnakým spôsobom ako vlastné proteíny pacienta. Neočakáva sa, že tieto fyziologické zložky ľudskej krvi môžu spôsobiť nežiaduce účinky na reprodukciu alebo na plod. Bezpečnosť lieku Riaslap pre použitie v tehotenstve nebola v kontrolovaných klinických štúdiách stanovená. Klinické skúsenosti s koncentrátom fibrinogénu v liečbe pôrodných komplikácií, naznačujú, že sa neočakávajú žiadne škodlivé účinky na priebeh tehotenstva alebo zdravie plodu alebo novorodenca. **Dojčenie:** Nie je známe, či sa Riaslap vylučuje do materského mlieka. Použitie Riaslap u dojčiacich žien v klinických štúdiách nebolo skúmané. Riziko pre dojené dieťa nemožno vylúčiť. **Neznané:** Alergické reakcie (vrátane generalizovanej žihľavky, vyrážky, dýchavičnosti, tachykardia, nevoľnosť, vracanie, zimnica, horúčka, bolesť na hrudníku, kašeľ, zníženie krvného tlaku). **Opplývnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Riaslap nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: Horúčka. Časté: Tromboembolické príhody. **Menej časté:** Anafylaktické reakcie (vrátane anafylaktického šoku). **Neznáme:** Alergické reakcie (vrátane generalizovanej žihľavky, vyrážky, dýchavičnosti, tachykardia, nevoľnosť, vracanie, zimnica, horúčka, bolesť na hrudníku, kašeľ, zníženie krvného tlaku). **Predávkovanie:** Aby sa predišlo predávkovaniu, je indikované pravidelné monitorovanie plazmatickej hladiny fibrinogénu v priebehu liečby. V prípade predávkovania je zvýšené riziko vzniku tromboembolických komplikácií. **Čas použiteľnosti:** 5 rokov. Fyzikálno-chemická stabilita rekonštituovaného lieku bola preukázaná počas 8 hodín pri teplote miestnosti (max. +25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po rozpustení. Ak rekonštituovaný liek nie je podaný okamžite, uchovávanie nesmie presiahnuť 8 hodín pri teplote miestnosti (max. +25 °C). Rekonštituovaný liek nesmie byť uchovávaný v chladničke. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. **Druh obalu a obsah balenia:** Balenie 1 g: Jedna injekčná liekovka obsahujúca 1 g ľudského fibrinogénu. Filter: Pall® Filter injekčnej striekačky. Dávkovacia ihla: Mini-Spike® Dávkovacia ihla. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg, Nemecko. **Registračné číslo:** 16/0710/10-S. **Dátum prvej registrácie:** 27. októbra 2010. **Dátum posledného predĺženia registrácie:** 18. augusta 2014. Prípravok je viazaný na lekársky predpis a je hrađený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia. Úplná informácia pre predpisovanie je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku. Viac informácií sa dozvie na adrese CSL Behring Slovakia s.r.o., Šulekova 4, 811 06 Bratislava, www.cslbehring.sk.

Dátum prípravy: 6/2022

SVK-HCT-0017

CSL Behring Slovakia s.r.o.,

Šulekova 4, 811 06 Bratislava, tel.: +420 241 416 441, www.cslbehring.sk

CSL Behring

SL-RIAS-v001